UNIVERSITE DE BORDEAUX
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1969 - Thèse n° 11

APPORTS DE LA MECANIQUE QUANTIQUE A LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DU CHOLESTEROL

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le Mercredi 29 Janvier 1969

par Michel Bernard CAZENAVE
né le 24 Novembre 1935 à VERSAILLES (Yvelines)

Licencié es Sciences
Diplomé d'Etudes approfondies de Chimie Physique
Attaché de Faculté - Assistant de Biochimie Médicale

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. TAYEAU, *Professeur* — PRESIDENT

***

MM. NEUZIL, *Professeur*
JENSEN, *Maître de Conférences agrégé*
AUBERTIN, *Maître de Conférences agrégé*
— JUGES

***

MM. DESCHAMPS, *Professeur*
HOARAU, *Professeur*
— JUGES

UNIVERSITE DE BORDEAUX
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1969 - Thèse n° 11

APPORTS DE LA MECANIQUE QUANTIQUE A LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DU CHOLESTEROL

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le Mercredi 29 Janvier 1969

par Michel Bernard CAZENAVE
né le 24 Novembre 1935 à VERSAILLES (Yvelines)

Licencié es Sciences
Diplomé d'Etudes approfondies de Chimie Physique
Attaché de Faculté - Assistant de Biochimie Médicale

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. TAYEAU, *Professeur* — PRESIDENT

***

MM. NEUZIL, *Professeur*
JENSEN, *Maître de Conférences agrégé*
AUBERTIN, *Maître de Conférences agrégé*
— JUGES

***

MM. DESCHAMPS, *Professeur*
HOARAU, *Professeur*
— JUGES

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. G. PORTMANN, R. SIGALAS.
DOYEN : M. F. TAYEAU. — ASSESSEURS : MM. J. MASQUELIER, P. LAUMONIER.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. CHARRIER, DUBREUIL, CREYX, DARGET, R. SIGALAS, G. PORTMANN, M. RIVIÈRE, R. GIRARD, C. PIFFAULT, R. FABRE, R. DUFOUR, P. FOURMENT, E. AUBERTIN, X. J. DUBECQ, L. MASSÉ, A. LACHAPÈLE, G. VITTE.

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ HONORAIRE : M. BERGER.

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
P. DELMAS-MARSALET	Clinique des maladies nerveuses et mentales.
P. DERVILLÉE	Médecine légale et Médecine du travail.
R. MANDOUL	Zoologie et parasitologie.
R. CASTAGNOU	Toxicologie et hygiène appliquée.
J. REBOUL	Carcinologie.
P. MESNARD	Chimie organique et Chimie analytique.
R. GRANDPIERRE	Physiologie.
P. BROUSTET	Clinique médicale cardiologique.
N.	Clinique chirurgicale.
F. TAYEAU	Biochimie médicale A.
G. MAYER	Histologie et embryologie.
P. BLANQUET	Physique nucléaire appliquée et radiobiologie.
R. SARIC	Clinique médicale.
L. POUYANNE	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.
J.-J. DUBARRY	Hydro-climatologie thérapeutique et clinique des maladies de l'appareil digestif.
F.-J. TRAISSAC	Clinique thérapeutique.
R. MAHON	Clinique d'accouchements.
R. PAUTRIZEL	Immunologie et biologie parasitaire.
M[lle] G. ROUGIER	Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.
G. MOUSTARDIER	Bactériologie.
E. BESSIÈRE	Clinique ophtalmologique.
H. LEGER	Anatomie pathologique.
J. MASQUELIER	Matière médicale.
G. MORETTI	Clinique médicale propédeutique et médecine tropicale.
N.	Clinique oto-rhino-laryngologique.
P. LAUMONIER	Clinique chirurgicale pleuro-pulmonaire.
J. LENG-LÉVY	Clinique médicale et des maladies infectieuses.
R. LETAC	Pathologie et recherche chirurgicales.
R. QUILICHINI	Pharmacie galénique.
E. NEUZIL	Biochimie médicale B.
R. STOLL	Biologie.
J. LANGE	Clinique urologique.
P. FRÉOUR	Hygiène et Clinique de pneumophtisiologie.
F. RIGAUD	Anatomie.
J. FAURE	Médecine expérimentale et physiopathologie.
G. DUBOURG	Clinique chirurgicale des maladies cardiaques.
J. VILLAR	Clinique gynécologique.
P. LE COULANT	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
M. BERGOUIGNAN	Pathologie nerveuse et mentale.
J. DUHAMEL	Physique médicale et pharmaceutique.
R. BABIN	Pharmacie chimique.
H. CHOUSSAT	Pathologie médicale.
L. CHASTRUSSE	Clinique obstétricale.
P. VERGER	Clinique médicale des maladies des enfants.
F. LAPORTE	Chirurgie générale.
R. TINGAUD	Clinique chirurgicale.
H. LAUBIE	Botanique et cryptogamie.
Cl. RICHIR	Anatomie pathologique.
R. GOLSE	Chimie générale et Chimie minérale.
J. BAILENGER	Zoologie et biologie animale.
J.-Cl. COLLETER	Chimie analytique.
H. BRICAUD	Médecine générale.
P. BENOIT	Clinique odonto-stomatologique.
Cl. MARTIN-DUPONT	Clinique néphrologique
J. CANELLAS	Pharmacodynamie et hydrologie.
R. CANIVENC	Histologie.
G. DELORME	Electroradiologie.
J. DEPAULIS	Séméiologie chirurgicale
J. RIVIÈRE	Séméiologie médicale.
P. DARMAILLACQ	Chirurgie générale.

UNIV. LEIDEN BIBL.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
J. DAVID-CHAUSSÉ	Médecine générale.
J. MARQUEVIELLE	Biochimie médicale.
H. DULONG DE ROSNAY	Bactériologie.
M. BLANC	Neuro-psychiatrie.
Cl. MASSÉ	Chirurgie générale.
R. MARAUD	Histologie et embryologie.
P. DU PASQUIER	Bactériologie.
J. STAEFFEN	Médecine générale.
J.-P. DUBECQ	Obstétrique.
R. CROCKETT	Chimie organique et chimie analytique.
G. NEVERRE	Physiologie.
J. MEUNIER	Histologie.
A. SERISÉ	Hygiène.
P. FERRET-BOUIN	Physique médicale.
J. VIDEAU	Anatomie.
R. CASTAING	Médecine générale et thérapeutique.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

MM.	
P. BLANCHOT	Médecine générale.
L. DOUTRE	Chirurgie générale.
R. JENSEN	Chimie biologique.
P. LOISEAU	Neuro-psychiatrie.
J. BROUSSIN	Electroradiologie.
R. TESSIER	Pneumo-phtisiologie.
Mme J. SÉCHET	Biochimie médicale.
C. LAGARDE	Carcinologie.
C. BÉRAUD	Thérapeutique.
H. LAZARINI	Médecine légale et Médecine du travail.
J. SOUMIREU-MOURAT	Obstétrique.
G. CABANIEU	Médecine générale.
R. LE LOURD	Pneumo-phtisiologie.
L. COURAUD	Chirurgie générale.
J. BENTÉGEAT	Hématologie.
Cl. VRIGNAUD	Physique pharmaceutique.
P. SOURREIL	Dermato-vénéréologie.
L. ARNÉ	Médecine générale et thérapeutique.
Cl. MARTIN	Pédiatrie.
R. BAUTE	Cryptogamie.
V. DARGELOS	Microbiologie.
Mlle S. LARCEBAU	Toxicologie.
C. WONÉ	Médecine générale et thérapeutique.
J. JULIEN	Médecine générale et thérapeutique.
J.-J. BATTIN	Pédiatrie.
M. DALLOCCHIO	Cardiologie et maladies vasculaires.
J. AUBERTIN	Maladies infectieuses.
P. VÉRIN	Ophtalmologie.
M. GOT	Neuro-chirurgie.
J. TAVERNIER	Electroradiologie : diagnostic et thérapeutique.
J. VINCENT	Physiologie et explorations fonctionnelles.
L. CHEVAIS	Anesthésiologie.
G. GILLARDEAU	Anesthésiologie.
J. HONTON	Orthopédie et traumatologie.
M. BOMBART	Orthopédie et traumatologie.
A. HUGUES	Cancérologie.
M. SABATHIÉ	Anesthésiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	
M. PORTMANN	Oto-rhino-laryngologie.
F. BALLANGER	Urologie.
P. BIRBIS	Chirurgie générale.
J.-P. CALAMEL	Chirurgie générale.
L. TEXIER	Dermato-syphiligraphie.
H. POUYANNE	Neuro-chirurgie.
R. GENESTE	Orthopédie.
F. FONTAN	Chirurgie générale.
J. LASSERRE	Orthopédie.

..1 ..

AGRÉGÉS LIBRES

MM.	
G. FAUGÈRE.....	Obstétrique.
M. L'ÉPÉE.....	Médecine légale.
H. CABANIÉ.....	Anatomie.
L. CORCELLE	Ophtalmologie.

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES :

MM.	
P. BONJEAN.....	Anatomie.
M. LAHOURCADE.....	Parasitologie.
M. SENTENAC.....	Anatomie.
G. DELMON.....	Anatomie pathologique.
J. TRIBOULEY.....	Immunologie, sérologie.
F.-X. MICHELET.....	Stomatologie.
E. JOUZIER	Chimie biologique (Pharmacie).
L. PINSON	Oto-rhino-laryngologie.

Le Conseiller administratif, Chef des services administratifs :
André ARGILAS.

L'Attaché d'administration universitaire, Directeur du cabinet :
Madame M. C. CHAPENOIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA GRAND ' MERE

en témoignage de ma reconnaissance pour sa bonté à mon égard.

A MES PARENTS

auxquels ce travail est dédié comme gage de notre profonde affection et de notre gratitude.

A MA FAMILLE

A TOUS LES PROFESSEURS ET MAITRES
de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie

auxquels j'adresse mes plus respectueux remerciements.

A MES AMIS

A L'EQUIPE DE BIOCHIMIE

avec toute ma reconnaissance pour les conseils et l'aide qui m'ont toujours été accordés.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0066

A nos Juges

Monsieur le Professeur E. NEUZIL

PROFESSEUR DE BIOCHIMIE MEDICALE B
BIOLOGISTE DES HOPITAUX, CHEF DE SERVICE
DOCTEUR ES SCIENCES
OFFICIER DES PALMES ACADEMIQUES
OFFICIER DU MERITE SENEGALAIS

Monsieur le Professeur agrégé R. JENSEN

MAITRE DE CONFERENCES AGREGE DE CHIMIE BIOLOGIQUE
BIOLOGISTE DES HOPITAUX, CHEF DE SERVICE
DOCTEUR EN PHARMACIE (ETAT)
DOCTEUR ES SCIENCES
CHEVALIER DES PALMES ACADEMIQUES

Monsieur le Docteur J. AUBERTIN

MAITRE DE CONFERENCES AGREGE DE MEDECINE GENERALE
MEDECIN DES HOPITAUX (MALADIES INFECTIEUSES)
DOCTEUR ES SCIENCES

Vous avez bien voulu accepter de siéger
à notre jury de thèse.

Nous vous témoignons
notre reconnaissance.

A nos Maîtres de la Faculté des Sciences

Monsieur le Professeur J. DESCHAMPS

DOYEN DE LA FACULTE DES SCIENCES DE PAU

CHEVALIER DES PALMES ACADEMIQUES

MEDAILLE D'ARGENT DU COMITE DES ARTS CIVIQUES

Monsieur le Professeur J. HOARAU

PROFESSEUR DE CHIMIE PHYSIQUE A LA FACULTE DES SCIENCES DE BORDEAUX

CHEVALIER DES PALMES ACADEMIQUES

Vous nous avez inculqué les fondements de la Chimie Physique,
vous nous faites l'honneur de juger notre travail,

nous vous prions de trouver ici
l'expression de nos remerciements
et de notre attachement.

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur F. TAYEAU

DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
PROFESSEUR DE BIOCHIMIE MEDICALE A
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE
MEDECIN BIOLOGISTE DES HOPITAUX, CHEF DE SERVICE
DOCTEUR ES SCIENCES
OFFICIER DE LA LEGION D'HONNEUR
COMMANDEUR DES PALMES ACADEMIQUES
OFFICIER DE L'ORDRE NATIONAL DU MERITE
CHEVALIER DE LA SANTE PUBLIQUE
CHEVALIER DU MERITE AGRICOLE
MEDAILLE DE VERMEIL DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
OFFICIER DU MERITE SCIENTIFIQUE
GRAND CROIX DE L'ORDRE DU SAINT-SEPULCRE
COMMANDEUR DE L'ORDRE NATIONAL SENEGALAIS
TITULAIRE DE L'ORDRE SAPASSE (1er CLASSE) IRAN
TITULAIRE (2ème DEGRE) DE LA DECORATION DANESCHE (IRAN)
DOCTEUR HONORIS CAUSA DE L'UNIVERSITE DE TEHERAN (IRAN)

Votre enseignement lumineux nous a fait connaitre, comprendre et aimer la biochimie médicale.
Vous avez toujours montré une parfaite compréhension de notre situation et de nos problèmes.

Laissez nous vous exprimer
toute notre gratitude
et notre plus profond respect.

INTRODUCTION

Le cholestérol a été découvert, en *1770*, par *POULLETIER de la SALLE* qui l'a isolé des calculs biliaires; il est resté longtemps confondu avec le *"blanc de baleine"*. Dès *1815*, *CHEVREUL* (*26*) le trouve dans la bile humaine, le distingue des graisses et l'appelle *"cholestérine"* (du grec χολή = bile ; στερεός = solide).

Cette substance est découverte dans le cerveau en *1834* par *COUERBE* (*30*), dans le sang humain en *1838* par *LECANU* (*87*) ; les travaux de *GOBLEY* (*54*) la montrent comme constituant normal de la cellule animale et de nombreuses sécrétions. Cette ubiquité explique sa grande importance biochimique et les nombreuses recherches qui ont eu pour but d'établir sa formule chimique, sa répartition dans les différents tissus, son rôle biologique, sa formation et son catabolisme.

Les besoins quotidiens de l'homme en cholestérol se situent aux environs de *1,5 g*. Une partie (*1/3*) est couverte par l'apport alimentaire ; absorbé au niveau de la muqueuse intestinale, le cholestérol se retrouve dans la lymphe, véhiculé par les chylomicrons ; ces gouttelettes huileuses, extractibles à l'éther, de diamètre *0,5* µ, contiennent, en outre, *2* % de protéines, des triglycérides et des phospholipides. L'autre partie (*2/3*) est synthétisée dans l'organisme, surtout au niveau du foie, de la rate, des surrénales, de la peau, à partir de l'acétylcoenzyme A, qui est une véritable plaque tournante du métabolisme intermédiaire.

Reconnu comme le précurseur des hormones stéroliques et des acides biliaires, le cholestérol joue un rôle métabolique de premier plan. Grâce au cycle entéro-hépatique, la majeure partie (*7/8*) des sels biliaires est récupérée ; le reste (*1/8*) est éliminé dans les matières fécales. Une hormone stérolique essentielle, le cortisol, est excrétée quotidiennement à un taux n'excédant pas *90* µ*g*. L'élimination urinaire des androgènes est, en moyenne, de *4* à *20 mg* par *24* heures chez la femme, de *10* à *30* chez l'homme. La concentration urinaire maximale d'oestrogènes observée chez la femme enceinte ne dépasse pas *35 mg/24 h*. Ces quelques données indiquent que les différentes conversions du cholestérol n'expliquent pas, à elles seules, son taux élevé dans le sang, qui atteint *2 g/ℓ*. à l'état normal, mais peut être supérieur à *10 g/ℓ*. dans certains cas pathologiques.

Par ailleurs le cholestérol joue un rôle structural très important ; présente dans toutes les cellules, essentiellement au niveau des membranes ou d'organites comme les mitochondries, cette molécule se rencontre aussi dans les globules rouges (membranes et stroma), les gaines de myéline des nerfs. L'étude en diffraction X ou en microscopie élec-

tronique de structures biologiques hautement organisées, où elle figure, la montre étroitement associée à des triglycérides et à des phospholipides comme les lécithines ou les sphingomyélines.

Insoluble en phase aqueuse, le cholestérol est véhiculé dans le sang sous forme d'un complexe lipoprotéique soluble ; libre ou estérifié sur sa fonction alcool secondaire, il se localise surtout au niveau des fractions lipoprotéiques β, associé à des triglycérides et des phospholipides dans des proportions moléculaires bien définies. Les associations entre coeur lipidique et couche protéique périphérique du complexe ont été mises en évidence grâce aux travaux de *MACHEBOEUF (95,96,98,99,100)*, *TAYEAU (159,160,161)* et groupées sous le nom de cénapses *(97)*.

La même coexistence du cholestérol libre ou estérifié avec graisses neutres ou phospholipides se retrouve dans l'intima des artères athéromateuses ; lorsqu'il se localise au niveau des coronaires, ce dépôt lipidique a parfois été rendu responsable d'accidents pathologiques sévères comme l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde. Une hypercholestéro-lipidémie prolongée retentit d'ailleurs dangereusement sur différents tissus ; elle engendre des xanthomes cutanés ou tendineux qui sont plans, tubéreux ou miliaires, des gérontoxons, voire des dépôts conglomérés ou diffus dans le foie, la rate et même le névraxe. Considéré de ce fait comme nuisible, le cholestérol s'est acquis une fâcheuse réputation ; l'élévation de son taux sanguin donne bien des soucis à l'homme d'âge mûr.

Le bref panorama du rôle structural joué par cette molécule montre l'importance des possibilités d'association ; ses échanges entre formes circulantes et cellulaires ont une grande souplesse fonctionnelle ; son extraction sélective à partir de complexes lipoprotéiques s'effectue dans certaines conditions grâce à des solvants appropriés comme l'éther ; l'existence de covalences avec des chaînes phospholipidiques, triglycériques ou protidiques adjacentes n'est guère possible ; le degré de résistance mécanique et de cohésion des structures organisées où elle figure, comme les membranes des hématies, peut varier dans de larges limites et atteindre un niveau élevé ; ces quelques faits suggèrent des interactions physiques entre elle et des molécules immédiatement voisines. A la demande de Monsieur le Professeur Agrégé *JENSEN*, qui a bien voulu nous accepter dans son équipe de recherche, nous avons essayé de préciser les possibilités, pour le cholestérol, de s'engager dans des liaisons physiques.

Ce travail n'a été possible que grâce à des concours précieux ; c'est pourquoi, sincèrement, nous exprimons nos remerciements les plus vifs :

- à Monsieur le Professeur Agrégé *JENSEN* qui nous a guidé pas à pas avec indulgence et patience ; il a su nous faire profiter de ses connaissances et de son expérience ; il nous a encouragé dans les moments difficiles.

Qu'il trouve, ici, un témoignage particulier de notre reconnaissance.

- à Monsieur le Professeur *HOARAU* de la Faculté des Sciences , au cours de nombreux entretiens, tous caractérisés par le meilleur accueil et la plus grande bienveillance ; il s'est montré un maître dont la compétence nous a permis d'affronter les difficultés que la mécanique quantique réserve aux débutants.

Nous lui exprimons notre profonde gratitude.

- à notre camarade *Georges MORIN*, Docteur en Pharmacie, pour de fréquentes et fructueuses discussions sur le cholestérol, tant au point de vue théorique qu'expérimental.

- Il nous faut maintenant nous adresser à Monsieur le *Doyen TAYEAU*. Connaissant les problèmes posés par le cholestérol, il ne nous a ménagé ni ses précieuses directives, ni ses conseils. Par l'intérêt qu'il a porté à notre sujet, nous avons contracté envers lui une immense dette de reconnaissance.

Qu'il en trouve, ici, le témoignage.

———— m ————

RECHERCHES

SUR LES

POSSIBILITES D'ASSOCIATION

DE LA MOLECULE

DE CHOLESTEROL

La recherche indispensable à l'étude des capacités d'association du cholestérol consiste à localiser à l'aide des données structurales les plus précises possibles les sites actifs de la molécule . Atomes, liaisons ou groupements d'atomes peuvent-ils intervenir séparément ou la molécule doit-elle être considérée dans son ensemble ?

Les interactions moléculaires se classent en quatre catégories :

1) - Les attractions électrostatiques entre charges ou dipôles permanents de molécules voisines. Elles peuvent être à longue portée sans recouvrement d'orbitales électroniques ou à moyenne portée avec possibilité de transfert électronique entre deux orbitales en regard, très proches l'une de l'autre.

2) - Les attractions inductives à longue portée ; charges ou dipôles permanents d'une molécule créent par leur champ électrique des moments induits sur une molécule voisine. Il existe des forces d'attraction entre dipôles inducteurs et induits.

3) - Les forces de cohésion à longue portée s'exercent même entre molécules apolaires. Les fluctuations du nuage électronique de l'une d'elles modifient continuellement sur l'autre les déplacements du centre de gravité des électrons par rapport à celui des noyaux ; il en résulte des effets attractifs entre dipôle instantané inducteur d'une molécule et dipôle instantané induit de l'autre.

4) - Les forces de répulsion apparaissent par approche à très courte distance ou même interpénétration d'orbitales peuplées respectivement de deux électrons à spins antiparallèles.

Cette classification délimite les principales étapes de notre enquête, qui se développera selon le plan suivant :

PREMIERE PARTIE	Apports de la structure moléculaire du cholestérol à la définition des sites actifs.
DEUXIEME PARTIE	Grandeurs électrostatiques du cholestérol.
TROISIEME PARTIE	Possibilités du cholestérol de mettre en jeu des forces de cohésion et de répulsion.
QUATRIEME PARTIE	Essai de synthèse. Perspectives biochimiques introduites par les apports de la mécanique quantique.

———— III ————

PREMIERE PARTIE

APPORTS DE LA STRUCTURE MOLECULAIRE DU CHOLESTEROL A LA DEFINITION DES SITES ACTIFS

Pour caractériser le cholestérol, les chercheurs ont été conduits à en déterminer la formule développée. L'un des préliminaires nécessaires à l'étude des possibilités d'association de cette molécule est le bilan des connaissances acquises sur sa configuration stérique. Il permettra de définir les sites actifs.

Le développement se divisera en deux parties :

CHAPITRE I - Description de la molécule du cholestérol.

CHAPITRE II - Définition des sites actifs.

CHAPITRE I

DESCRIPTION DE LA MOLECULE DE CHOLESTEROL

A/- CARACTERISATION

CHEVREUL (*26,27,28*) à partir de *1815*, est le premier à découvrir certains caractères chimiques du cholestérol ; il trouve que ce corps demeure inattaqué par la potasse à l'ébullition, que son point de fusion diffère de celui de l'adipocire et du blanc de baleine ou spermacite.

En *1859*, *BERTHELOT* (*14*) montre qu'une fonction alcool est présente dans la molécule ; il en isole les esters palmitiques et oléiques.

En *1868*, *WISLICENUS* et *MOLDENHAUER* (*180*) préparent le cholestéryldibromure ; cette réaction d'addition de deux atomes de brome indique l'existence d'une double liaison.

La formule $C_{27}H_{46}O$ est déterminée en *1888* par *REINITZER* (*133*).

B/- FORMULE DEVELOPPEE

Les travaux de *WINDAUS* (*178*), *DIELS* (*42*) permettent de définir la formule développée du cholestérol.

Le noyau hydrocarboné est celui du perhydrocyclopentanophénanthrène, formé de l'accolement de trois cycles hexagonaux A, B, C et d'un cycle pentagonal D. Les sommets carbonés se numérotent comme l'indique la représentation plane suivante.

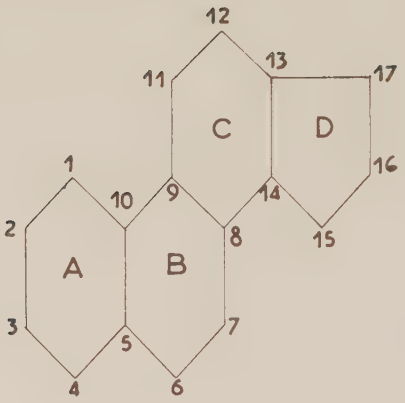


Fig. 1

Noyau cyclopentano-perhydrophénanthrénique

Les données de la diffraction X montrent que l'hydroxyle (-OH) et les groupements méthyles ($-CH_3$) sont respectivement portés par les sommets *3*, *10* et *13*. Les positions des atomes de brome, susceptibles de se fixer par ouverture de la double liaison, localisent cette dernière en *5-6*.

Une oxydation par l'acide chromique du cholestérylacétate conduit *WINDAUS* et *RESAU* (*179*) à isoler la méthyl-isohexylcétone ; ce composé dérive de la chaîne latérale du cholestérol, qui est l'isooctane ; le carbonyle se trouve au point de jonction avec le cycle. *RUZICKA* (*135*) oxyde le cholestanylacétate et caractérise une cétone $C_{19}H_{30}O_2$; le carbonyle situe au niveau de C_{17} l'union entre le cycle et la chaîne latérale.

La représentation plane de la molécule de cholestérol est donnée, ci-après, ainsi que la numérotation des carbones.

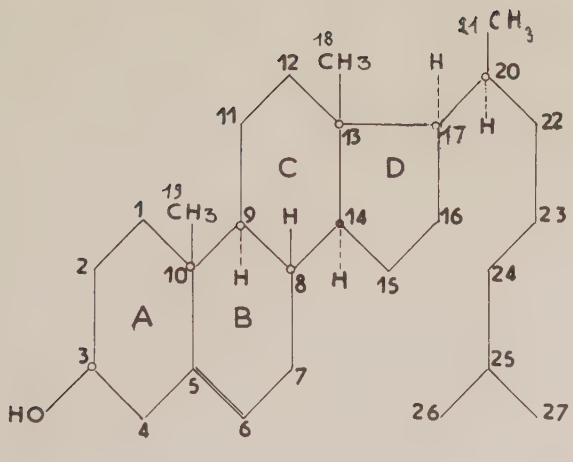


Fig. 2

Représentation plane de la formule développée du cholestérol
Conformation des carbones asymétriques

A la suite de la conférence CIBA de *1951* (*29*) et de la Commission Internationale de Nomenclature de *1957*, le cholestérol a reçu la dénomination :

Δ_5 cholestène - ol3β

Le préfixe Δ désigne la double liaison ; le suffixe ol$_3$β indique une fonction alcool secondaire telle que la liaison C_3-O soit au-dessus du plan des cycles.

Il y a huit carbones asymétriques correspondant aux sommets *3,8,9,10,13,14,17,20*. Les groupements méthyles portés par les sommets *10,13*, sont du même côté que le groupement - OH par rapport au plan du cycle, c'est-à-dire en β ; les hydrogènes portés par les carbones *8* et *9* communs à B et à C sont en trans l'un par rapport à l'autre : *8* en β, *9* en α ; les hydrogènes des carbones *14* et *17* sont également en α.

Cette représentation plane du cholestérol est commode ; mais elle ne nous donne aucun renseignement sur la

structure de la molécule. Il sera utile à cette fin d'étudier la configuration stérique.

C/- CONFIGURATION STERIQUE

1/- *ETUDE DU NOYAU DU CHOLESTEROL*

a/- LES CONSTITUANTS DU NOYAU

Les cycles A et C sont ceux du cyclohexane ; chaque carbone est en hybridation tétraédrique ; les quatre covalences font entre elles, deux à deux, un angle de *109°28'*. La conformation plane du cycle est instable, puisqu'elle implique une déformation à *120°* des angles de liaison entre les carbones. Le cyclohexane peut exister sous deux conformations limites ; une, dite chaise (*Fig. 3*), est rigide et particulièrement stable du fait que les liaisons C - H d'un carbone sont, selon la projection frontale de *NEWMAN (71)*, en position étoilée par rapport à celles du carbone attenant (*Fig. 4*); les tensions de *KEMP* et *PITZER (79)*, dues aux interactions entre liaisons portées par des atomes immédiatement voisins, sont minimales.

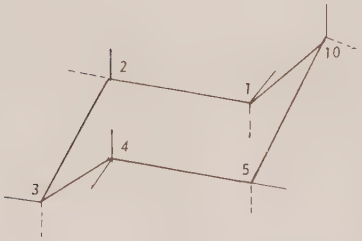


Fig. 3

Conformation chaise du cyclohexane A

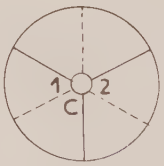


Fig. 4

Conformation étoilée des carbones 1 et 2 en projection frontale de NEWMAN

L'autre conformation, dite souple, est bien moins stable, surtout lorsque la forme limite bateau (*Fig. 5*) est atteinte ; les tensions de *PITZER* sont maximales, les C - H d'un carbone éclipsant celles du voisin (*Fig. 6*).

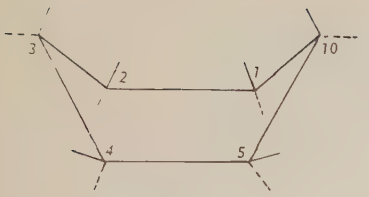


Fig. 5

Conformation bateau du cyclohexane A

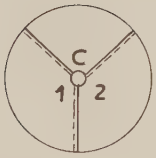


Fig. 6

Conformation éclipsée des carbones 1 et 2 en projection frontale de NEWMAN

La barrière de potentiel qui s'oppose au passage de la forme chaise à la forme bateau est estimée à 15 Kcal (Fig. 7) (71) ; elle est très supérieure à l'énergie thermique mise en jeu dans un milieu biologique (0,62 à 0,91 Kcal/Mole à 37°C) (115) ; c'est la conformation chaise, la plus stable, qui est rencontrée.

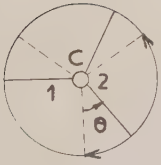


Fig. 7

Angle θ en projection frontale des liaisons C_1-H et C_2-H :

$0 \leqslant \theta \leqslant 120°$

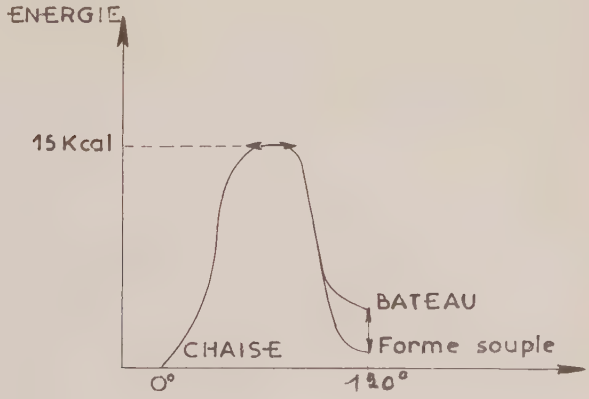


Fig. 8

Variation de l'énergie potentielle de configuration par passage de la conformation chaise à la conformation bateau.

Le cycle B est le cyclohexène (*Fig. 9*) ; les carbones 5 et 6, unis par une double liaison, sont en hybridation trigonale ; les liaisons σ : $C_5 - C_4$; $C_5 - C_{10}$; $C_5 - C_6$ $C_6 - C_7$; $C_6 - H$ se situent dans le même plan et font entre elles, deux à deux, un angle de *120°* ; ceci permet le recouvrement maximum des orbitales 2p en regard, qui appartiennent respectivement aux carbones 5 et 6. La double liaison rapproche ces carbones 5 et 6 ; ils sont à *1,33* Å de distance, au lieu de *1,54* Å pour une liaison $\sigma\left(C_{sp^3} - C_{sp^3}\right)$

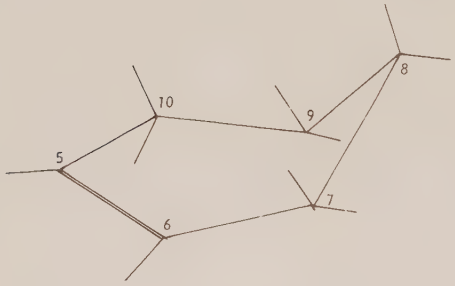


Fig. 9

Configuration du cyclohexène

Le cycle D est le cyclopentane. La configuration gauche, qui respecte les angles des hybridations tétragonales, est la plus stable(*Fig. 10*).

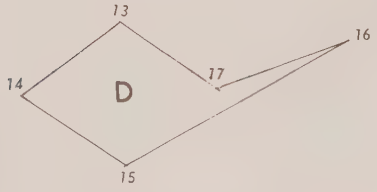


Fig. 10

Configuration du cyclopentane

L'accolement de A et B, B et C, C et D se fait en trans. Les substituants des atomes communs à deux cycles sont de part et d'autre du plan contenant les parties adjacentes de ces cycles, comme le montre la configuration du cholestane.

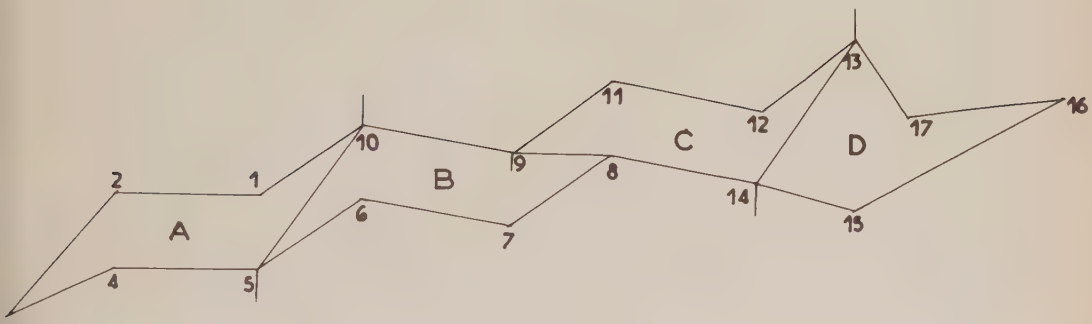


Fig. 11

Configuration du Cholestane

b/- CONFIGURATION STERIQUE DU NOYAU STEROLIQUE

Les cycles A, B, C et D accolés en trans constituent le noyau du cholestérol (*Fig. 11*). La liaison C_3 - O est équatoriale ; les liaisons C_{10} - C_{19} et C_{13} - C_{18}, portant les groupements méthyles, sont axiales. Les configurations des cycles constitutifs sont les plus stables possibles ; trois des liaisons appartenant à un carbone donné se situent en conformation étoilée par rapport aux trois liaisons du carbone adjacent ; les interactions de *PITZER* sont minimales. Nous pouvons conclure que l'ensemble du noyau stérolique est même rigide dans un milieu biologique.

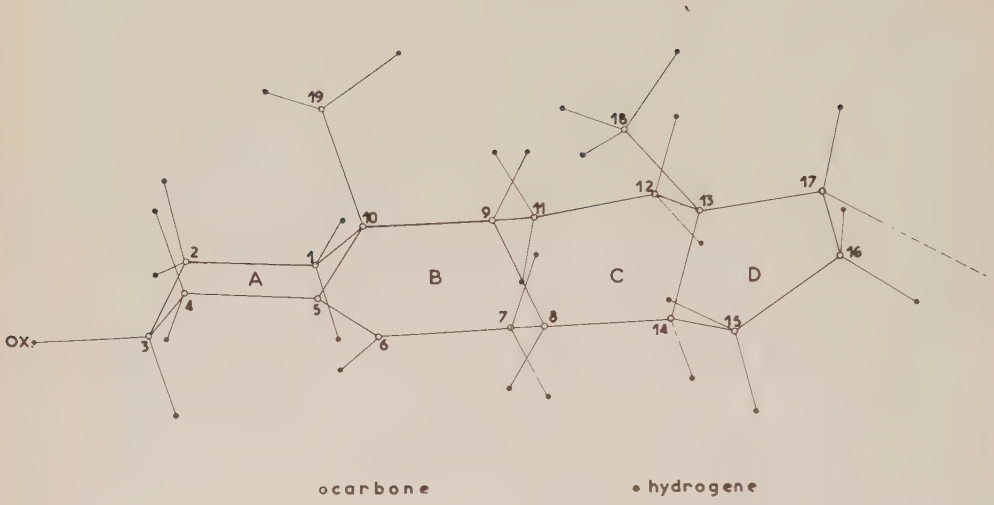


Fig. 12

Projection horizontale d'une vue supéro-latérale du noyau stérolique |d'après VANDENHEUVEL (169)|

2/- LE MODELE DE VANDENHEUVEL

a/- DESCRIPTION

Utilisant les données précédentes sur la configuration des cycles, *VANDENHEUVEL (170)* a construit un modèle de la molécule de cholestérol. Chaque atome A possède une zone sphérique impénétrable de rayon r_A, centrée sur son noyau et appelée sphère de *VAN DER WAALS*. Si A et B sont deux atomes contigüs, la distance D de leurs centres ne peut être que supérieure ou égale à la somme des rayons de *VAN DER WAALS* ; si elle est inférieure, les deux atomes se repoussent fortement.

Le modèle résulte d'un agencement des sphères de tous les atomes, qui respecte l'inviolabilité de chacune d'elles. Ceci permet de lever un certain nombre d'incertitudes sur les configurations possibles de la chaîne latérale ; sauf C_{17} - C_{20} qui est fixée, chaque liaison de l'iso-

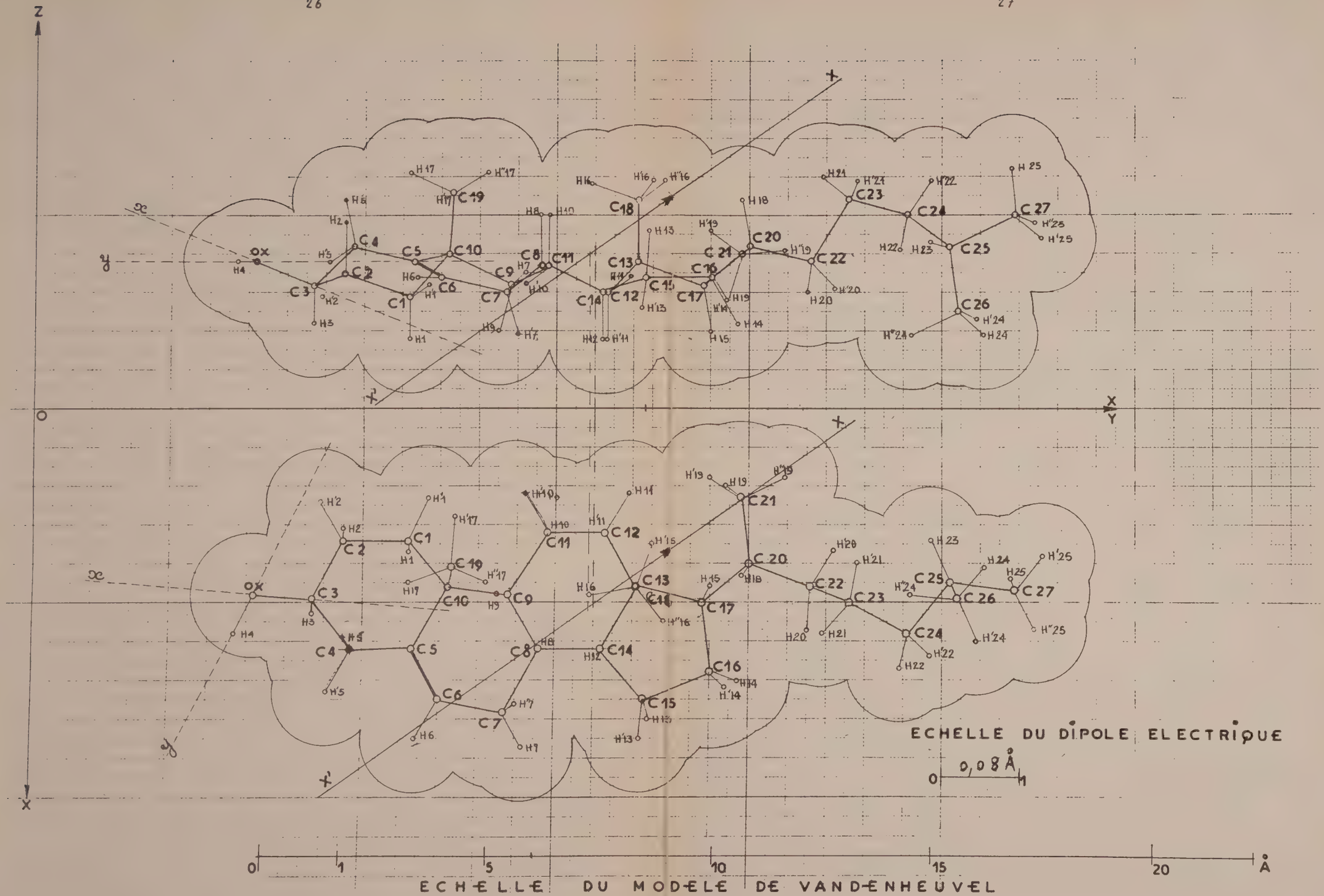
octane devrait être en libre rotation par rapport à la précédente. Mais l'encombrement des sphères correspondant aux hydrogènes des carbones C_{16}, C_{17}, C_{18}, assigne au méthyle *21* une seule situation possible ; celle-ci entraîne des interactions de *PITZER* pratiquement nulles avec les liaisons les plus voisines. Il en résulte deux positions permises pour les carbones C_{22} et C_{23}.

La mobilité de l'extrémité de la chaîne latérale est limitée par la présence des groupements méthyles C_{26} et C_{27}. L'hydroxyle - OH est en libre rotation autour de la liaison C_3-O fixe. Tenant compte de ces différents déplacements internes, *VANDENHEUVEL* a choisi la configuration qui répond aux arrangements les plus compacts avec des modèles de phospholipides.

La molécule de cholestérol, construite selon ces données, a été photographiée à *85* pieds avec un appareil dont l'objectif a une distance focale de *1 m*. Une vue de dessus, une vue latérale et une vue postérieure sont ainsi prises ; la méthode photographique, dont les détails ont été donnés par *VANDENHEUVEL (170)* permet, en éliminant au maximum les distorsions de parallaxe, d'obtenir deux projections orthogonales entre elles de ce modèle. Elles sont représentées sur la *Figure 13, page 25*.

b/- DISCUSSION

La validité du modèle de *VANDENHEUVEL* est limitée par les différentes positions permises à l'extrémité de la chaîne latérale et à l'hydroxyle - OH, surtout lorsque la molécule possède tous ses degrés de liberté externes. Au contraire, dans des structures hautement organisées comme les membranes d'hématies ou les figures de myéline, cette configuration paraît en bon accord avec la disposition et l'encombrement stérique attribués au cholestérol à l'aide de données expérimentales (diffraction aux R X, microscopie électronique, tensions superficielles de films compacts).


Z
X
Y
O
ox
oy
oz
C1
C2
C3
C4
C5
C6
C7
C8
C9
C10
C11
C12
C13
C14
C15
C16
C17
C18
C19
C20
C21
C22
C23
C24
C25
C26
C27
ECHELLE DU DIPOLE ELECTRIQUE
0,08 Å
0
1
5
10
15
20
Å
ECHELLE DU MODELE DE VANDENHEUVEL

Les dimensions de la molécule de cholestérol, évaluées selon le modèle, ne sont pas très différentes des données de la diffraction X |*BERNAL (12)*|.

Dimensions maximales	*Données des R X*	*Modèle*
Longueur	*20* Å	*20,4* Å
Largeur	*7* Å	*7,8* Å
Epaisseur	*4* Å	*6* Å

Tableau I

Comparaison des dimensions du modèle avec les données de la diffraction X

Des mesures de tension superficielle ont été réalisées par *EKWALL (45)* à l'aide d'une balance de *LANGMUIR* |*voir MOORE (105)*| sur un film monomoléculaire de cholestérol, en contact par les groupements polaires O - H avec une phase aqueuse ; lorsque les molécules ont un arrangement de compacité maximum, leurs axes longitudinaux étant parallèles entre eux et sensiblement perpendiculaires au plan d'eau, une valeur de *37,6* $Å^2$ est attribuée à la surface couverte par chacune d'elles. En déplaçant, l'un par rapport à l'autre, deux modèles contigüs de cholestérol, ayant les axes longitudinaux parallèles, *VANDENHEUVEL* a déterminé les plans moyens de contact qui correspondent à un emboîtement maximum des contours de *VAN DER WAALS* ; leurs traces sur un plan perpendiculaire aux axes délimitent un polygone ; ces polygones sont ensuite disposés de façon à laisser le minimum d'espace libre entre eux (*Fig. 13*). Ainsi se trouve réalisé un modèle du film monomoléculaire d'*EKWALL* ; l'aire attribuée à chaque molécule est de *37,9* $Å^2$, valeur très voisine de la donnée expérimentale *37,6* $Å^2$.

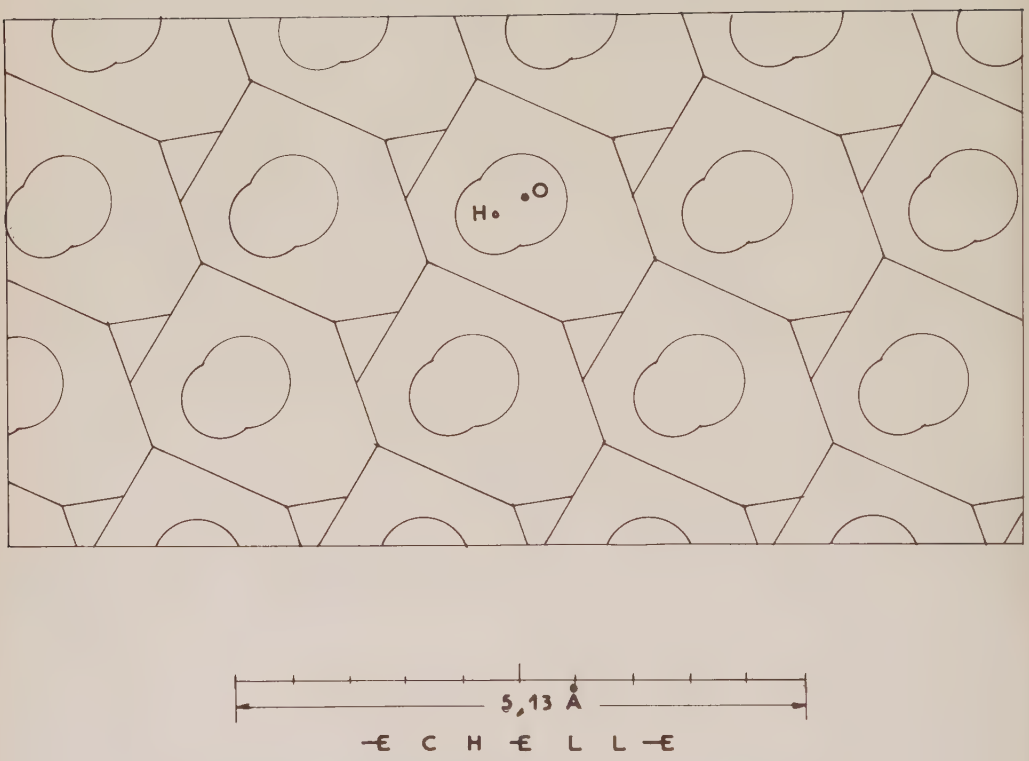


Fig. 14

Modèle d'un arrangement en couche monomoléculaire de compacité maximum du cholestérol

|selon VANDENHEUVEL (169)|

D/- CONCLUSIONS DU CHAPITRE I

Les rappels sur la caractérisation et la représentation plane de la formule développée du cholestérol conduisent à l'étude du stéréomodèle de *VANDENHEUVEL* ; l'aire de la section transversale maximum de ce modèle est en accord avec la valeur expérimentale déterminée par *ECKWALL* sur un film d'épaisseur monomoléculaire et de compacité maximum.

Le stéréomodèle de *VANDENHEUVEL* apporte des renseignements utiles sur la situation stérique des atomes ; chacun d'eux est défini grâce à ses trois coordonnées d'espace par rapport à un référentiel quelconque (OXYZ sur la *Fig. 13*) ; les directions et positions relatives des liaisons sont également déterminées.

CHAPITRE II

DEFINITION DES SITES ACTIFS DU CHOLESTEROL

Chaque liaison du cholestérol peut être considérée comme une entité biatomique, située stériquement grâce au modèle de *VANDENHEUVEL*. Nous montrerons à quelles conditions son orbitale est localisée, c'est-à-dire ne présente aucune corrélation électronique avec les voisines issues du même atome ; suivra le rappel des renseignements fournis par sa structure électronique.

Ces préliminaires permettront de préciser les mécanismes par lesquels elle peut constituer un site actif et les conséquences qui en découlent.

Les zones répulsives du cholestérol seront définies ensuite.

Nous indiquerons, enfin, les données caractéristiques des liaisons qui sont indispensables à l'étude des interactions physiques.

A/- DEFINITIONS PRELIMINAIRES

1/- ORBITALES LOCALISEES DE LIAISONS

Nous pouvons appliquer à l'étude d'une liaison σ ou σ, π (A - B) la théorie des orbitales moléculaires, due à *LENNARD JONES (88)* et *MULLIKEN (109,110,111)*. Chaque électron de valence est piloté par Φ_{A-B}, fonction propre de l'équation de *SCHRÖDINGER (141,142,143)*.

$$\left(- \frac{h^2}{8 \pi^2 m} \hat{\Delta} + V \right) \Phi_{A-B} = W_{A-B} \Phi_{A-B} \qquad (I)$$

h = constante de *PLANCK* ($6{,}625210^{-27}$ *erg. sec*)

m = masse de l'électron

$\hat{\Delta}$ = opérateur Laplacien, qui fait intervenir les dérivées partielles par rapport aux coordonnées d'espace de la particule. Pour désigner cet opérateur, nous utiliserons la notation de *LANDAU* et *LIFCHITZ* (*84*).

$$\hat{\Delta} = \frac{\delta^2}{\delta X2} + \frac{\delta^2}{\delta Y^2} + \frac{\delta^2}{\delta Z^2}$$

V est la fonction potentielle de l'électron en présence de ses congénères et de tous les noyaux de la molécule.

L'ensemble des opérations $\hat{\Delta}$ et multiplication par V, appliquées à la fonction d'onde Φ_{A-B}, définit l'hamiltonien de liaison $\tilde{\mathcal{H}}_{A-B}$ |notation de *LANDAU* et *LIFCHITZ* (*84*)|; l'équation de *SCHRÖDINGER* s'écrit sous forme condensée :

$$\tilde{\mathcal{H}}_{A-B} \ \Phi_{A-B} = W_{A-B} \ \Phi_{A-B}$$

La valeur propre W_{A-B} associée à la fonction propre Φ_{A-B}, solution de cette équation de *SCHRÖDINGER*, est l'énergie de liaison. Son niveau le plus bas définit un état fondamental, qui tend spontanément à être le plus stable possible par recouvrement maximum des orbitales en regard |*Aufbau Prinzip de SLATER* (*150,151*) et *PAULING* (*117,118*)|.

Le carré du module $\left|\Phi_{A-B}\right|^2$ de la fonction d'onde réelle ou complexe Φ_{A-B} définit la probabilité de présence de l'électron en un point donné. Pour une liaison σ, $|\Phi_\sigma|^2$ a une symétrie de révolution autour de l'axe de recouvrement; pour une liaison π, $|\Phi_\pi|^2$ est nul sur un plan nodal perpendiculaire à la direction commune des orbitales π qui s'interpénètrent.

La certitude de rencontrer un électron sur l'ensemble de l'orbitale de liaison s'exprime par la condition de normalisation :

$\int \Phi^*_{A-B} \ \Phi_{A-B} \ d\tau = 1$; Φ^*_{A-B} est la fonction conjuguée de Φ_{A-B}

$d\tau$: élément différentiel des coordonnées d'espace et de spin

Le recouvrement entre orbitales ϕ_{A-B} , ϕ_{A-C} de liaisons issues d'un même atome A est calculé par l'intégrale :

$$S = \int \phi^{*}_{A-B} \quad \phi_{A-C} \quad d\tau \ ;$$

l'intégration porte sur les variables d'espace et de spin des électrons.

Si les fonctions ϕ_{A-B} et ϕ_{A-C} sont choisies de telle façon que l'intégrale S soit nulle, il n'y a pas de recouvrement, donc pas de corrélations électroniques entre les orbitales correspondantes. Ces orbitales orthonormées de liaisons sont dites localisées.

2/- CHARGES EFFECTIVES DE LIAISON

Si les atomes A et B étaient isolés, les électrons de valence se localiseraient aux distances radiales moyennes $\overline{r}_{o,A}$ et $\overline{r}_{o,B}$ de leurs noyaux respectifs. Dans la liaison A-B au sein de la molécule, chacun d'eux possède le potentiel V précédemment défini (*p. 34*) ; il en résulte des localisations radiales moyennes différentes :

$$\overline{r}_A = \int \Phi^{*}_{A-B} \quad r_A \quad \Phi_{A-B} \quad d\tau \neq \overline{r}_{o,A}$$

$$\overline{r}_B = \int \Phi^{*}_{A-B} \quad r_B \quad \Phi_{A-B} \quad d\tau \neq \overline{r}_{o,B}$$

$d\tau$ = *élément différentiel des coordonnées d'espace*

Si $\overline{r}_A < \overline{r}_{o,A}$, A est plus électronégatif que B et prend, de ce fait, un excédent de charge négative $q_A^{(B)} = \delta q$, appelé charge effective. L'ensemble de la liaison demeurant neutre, $\overline{r}_B$ subit une variation de sens opposé et B prend la charge effective $q_B^{(A)} = + \delta q$.

Si $\overline{r}_A > \overline{r}_{o,A}$, A, moins électronégatif que B, prend la charge effective $q_A^{(B)} = + \delta q$, déficit électronique compensé par l'excédent $q_B^{(A)} = - \delta q$ de B.

Le module δq est la polarité p de la liaison A-B.

3/- DIPOLE PERMANENT DE LIAISON

Si l désigne la longueur d'une liaison A-B de polarité p, la quantité vectorielle $\vec{\mu}_{A-B} = \vec{l}p_{A-B}$ exprime le moment primaire de cette liaison, orienté du pôle (+) au pôle (-). $\vec{\mu}_p$ n'est qu'une composante du moment global $\vec{\mu}$. Pour estimer ce dernier, il faudrait selon *MULLIKEN (112)* et *PULLMAN (127)* tenir compte :

a) du moment de recouvrement $\vec{\mu}_r$, lié à la différence de taille des orbitales atomiques qui s'interpénètrent.

b) du moment atomique $\vec{\mu}_a$, résultant de l'asymétrie par rapport au noyau des délocalisations électroniques qui correspondent aux différentes liaisons de l'atome.

c) du moment induit $\vec{\mu}_i$, provenant des influences mutuelles entre liaisons voisines.

Le dipôle global de liaison est :

$$\vec{\mu} = \vec{\mu}_p + \vec{\mu}_r + \vec{\mu}_a + \vec{\mu}_i$$

La complexité des problèmes posés par l'évaluation des trois derniers termes de l'expression de $\vec{\mu}$ explique que les chimistes se contentent du moment primaire $\vec{\mu}_p$. Mais cette donnée possède des limites de validité, dont il faut tenir compte.

4/- DIPOLE INDUIT DE LIAISON

Sous l'influence d'un champ électrique $\vec{E}$, la position moyenne du centre de gravité G des électrons d'une liaison A-B peut se déplacer par rapport à celle du centre de gravité G_+ des noyaux ; il en découle l'existence d'un moment induit $\vec{\mu}_i$ lié au champ inducteur $\vec{E}$ par la relation :

$$\vec{\mu}_i = \vec{\alpha}\ \vec{E}$$

$\vec{\vec{\alpha}}$ est le tenseur de polarisabilité caractéristique de la liaison. Seuls sont à considérer les électrons de valence ; les déplacements propres aux électrons de coeur, intimement solidaires du noyau et peu sensibles à l'environnement moléculaire de l'atome, n'interviennent pas en première approximation.

Par rapport au trièdre des polarisabilités principales, ce tenseur est diagonalisable et pour une liaison σ de symétrie axiale nous pouvons écrire :

$$\vec{\vec{\alpha}} = \begin{pmatrix} \alpha_{//} & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_{\perp} & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_{\perp} \end{pmatrix}$$

$\alpha_{//}$ et $\alpha_{\perp}$ sont respectivement les polarisabilités longitudinale et transversales de la liaison σ ; celle-ci est également caractérisée par sa polarisabilité moyenne :

$$\alpha = \frac{1}{3}\left(2\,\alpha_{\perp} + \alpha_{//}\right)$$

5/- *DIPOLE INSTANTANE DE LIAISON*

Le centre de gravité G_- des électrons de liaison oscille continuellement autour du barycentre des noyaux G_+ ; d'où un dipôle instantané, dont nous verrons ultérieurement l'importance. La valeur moyenne de ce moment est différente de zéro ou nulle selon que la liaison est polaire ou apolaire.

B/- APPLICATIONS POSSIBLES DE CES DONNEES GENERALES AU CHOLESTEROL

1/- DEFINITION DES SITES ACTIFS A LONGUE PORTEE

Chaque liaison localisée du cholestérol, polaire ou non, peut être un site actif à longue portée vis-à-vis de la liaison localisée en regard, qui appartient à une molécule adjacente. La distance D, qui sépare les partenaires, exclut le recouvrement d'orbitales et le transfert électronique ; elle est très supérieure à leurs longueurs respectives ; l'interaction du type dipôle-dipôle peut être :

a) de nature électrostatique entre dipôles permanents.

b) dispersive ou de *LONDON-VAN DER WAALS* entre dipôle instantané inducteur et dipôle instantané induit.

c) de polarisation entre dipôle permanent inducteur et dipôle instantané induit.

Nous montrerons que les effets électrostatiques ou de *LONDON-VAN DER WAALS* entre deux molécules adjacentes, comme cholestérol et phospholipide par exemple, résultent de la sommation d'attractions entre liaisons localisées en regard à une distance convenable.

Une liaison localisée, au voisinage d'une charge ionique, peut également mettre en jeu une interaction charge-dipôle à longue portée.

2/- INTERACTION PHYSIQUE A MOYENNE PORTEE

Les liaisons localisées C-O et O-H du cholestérol ont des polarités qualitativement prévisibles a priori par suite de la différence entre électronégativités de *PAULING* des atomes partenaires isolés (*119*). Nous montrerons comment chacune d'elles peut mettre en jeu une attraction forte, appelée liaison hydrogène , avec une orbitale électronique affine et très proche ; les conditions de distance et d'affinité seront précisées p.*140*

3/- CONSEQUENCES A TIRER DE LA POLARITE DES LIAISONS

Un atome donné de la molécule de cholestérol présente, s'il est engagé dans une ou plusieurs liaisons polaires, une délocalisation de ses électrons de valence. La somme algébrique des charges effectives, qui en résultent, constitue sa charge nette. Si cette dernière est suffisante, l'atome se comporte comme un site ponctuel susceptible d'interaction coulombienne à l'intérieur de sa sphère d'influence.

La sommation vectorielle des moments primaires de liaison permet d'obtenir le dipôle moléculaire global. Grandeur et direction de cette donnée électrique peuvent être intéressantes ; elles déterminent, sous certaines conditions explicitées p.128 , l'orientation que prend le cholestérol en présence d'une molécule voisine, également polaire, de façon à rendre maximale leur attraction électrostatique mutuelle.

4/- SITES ACTIFS A TRES COURTE PORTEE

Grâce au modèle de *VANDENHEUVEL*, nous connaissons le contour de *VAN DER WAALS* du cholestérol ; il définit les possibilités d'arrangement compact et explique par son impénétrabilité l'intervention des forces de répulsion. L'existence des liaisons localisées permet de considérer comme sites répulsifs les sphères de *VAN DER WAALS* des hydrogènes périphériques. Nous analyserons ultérieurement les forces mises en jeu (voir Partie III, Section I, Chapitre II).

C/- DONNEES NECESSAIRES A L'ETUDE DES INTERACTIONS PHYSIQUES DU CHOLESTEROL

1/- LONGUEURS DE LIAISON

Il découle de ce qui précède qu'un élement d'appréciation essentiel des possibilités électrostatiques d'une liaison est son moment primaire. La longueur de cette liaison est un intermédiaire indispensable de calculs : elle se définit comme étant la distance des centres des atomes intéressés et dépend de leur état d'hybridation qui détermine le taux de recouvrement des orbitales en regard.

Une systématique des longueurs de liaisons a été établie en moyennant les données de différentes méthodes de mesure : diffraction électronique, rayons X, spectroscopie de vibration. Nous rassemblons les valeurs obtenues sur le tableau suivant :

Liaisons	Longueur (Å)	Méthode
C_{sp^3} - H	1,06	Spectrométrie (56)
C_{sp^3} - O	1,43	Diffraction électronique (1)
C_{sp^3} - C_{sp^3}	1,54	Diffraction électronique (123)
C_{sp^2} = C_{sp^2}	1,34	Spectrométrie (163)
O - H	0,96	Spectrométrie (39)
C_{sp^2} - H	1,07	Spectrométrie (56)

Tableau n° II

Longueurs de liaisons du cholestérol

2/- LES POLARISABILITES MOYENNES DE LIAISON

Ces grandeurs seront utilisées dans le calcul des interactions de LONDON entre liaisons apolaires en regard. Elles sont, en première approximation, considérées comme additives. Leur somme, corrigée par des incréments de structure, donne la polarisabilité moléculaire moyenne α_M. Cette dernière grandeur est déterminée grâce à la relation de LORENTZ-LORENZ (103).

$$\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \quad \frac{M}{d} = \frac{4\pi}{3} \quad N\alpha_M$$

N = nombre d'*AVOGADRO* ;

n est l'indice de réfraction pour la longueur d'onde utilisée ;

M est la masse molaire ;

d est la masse spécifique en g/cm^3.

La radiation utilisée doit être de fréquence assez grande pour que la désorganisation des molécules dans le champ électromagnétique soit totale, chacune d'elles ne pouvant suivre dans ses déplacements les alternances du champ. Les polarisabilités moyennes de liaisons sont définies à partir des grandeurs moléculaires α_M. Les mesures étant délicates et entachées d'erreurs, il convient de faire un grand nombre d'expériences et de prendre les moyennes.

Relevons ci-dessous les valeurs qui nous intéressent directement au sujet du cholestérol. Les polarisabilités moyennes des liaisons C - H et C - C sont calculées par *VICKERY* et *DENBIGH (172)* à l'aide des réfractions molaires de *196* alcanes liquides, déterminées avec une approximation de *0,5 %*. La polarisabilité de la liaison C = C est donnée par *DENBIGH (38)* ; elle est en accord avec le résultat théorique de *BOLTON (16)*, calculé au moyen des fonctions d'orbitales de la liaison σ, π. Les valeurs pour les liaisons O - H, C - O sont tirées de la systématique de *SIRKIN* et *DYATKINA (149)*. Nous avons aussi évalué les polarisabilités moyennes des groupements CH_2 et CH_3.

α_M	C_{sp^3} - O	O - H	C_{sp^3}-C_{sp^3}	C_{sp^3} - H	C_{sp^3} - H	$C_{sp^2} = C_{sp^2}$	CH_2	CH_3
$10^{-25} cm^3$	*5,980*	*6,810*	*5,139*	*6,636*	*6,636*	*16,400*	*18,4*	*25*

Tableau n° III :

Polarisabilités moyennes des liaisons & groupements d'atomes du cholestérol

La loi d'additivité est très approchée, de même que l'appréciation des incréments de structure ; la systématique ne tient également aucun compte des influences mutuelles entre liaisons d'une molécule. *CHANTRY* et *PLANE* (23)ont montré l'importance des composantes horizontales et longitudinales des polarisabilités de liaison ; il y a malheureusement de nombreuses incertitudes sur leurs valeurs, surtout en ce qui concerne les liaisons C_{sp^3}- C_{sp^3} et C_{sp^3}- H. Les résultats du *Tableau III* doivent être considérés comme de simples ordres de grandeur.

D/- CONCLUSIONS DU CHAPITRE II

Chaque liaison du cholestérol est une entité biatomique, située stériquement grâce au modèle de *VANDENHEUVEL*. L'orbitale de cette liaison est localisée si le recouvrement avec ses voisines, issues d'un même atome, est nul.

Grâce à la mécanique quantique, nous pouvons définir la charge effective ou polarité d'une liaison, d'où découle son moment primaire. Le dipôle moléculaire est la somme vectorielle des moments primaires de liaisons ; il peut jouer un rôle important dans les mécanismes d'association. L'excédent ou déficit électronique d'un atome, engagé dans une ou plusieurs liaisons polaires, détermine sa charge nette, susceptible d'interaction physique si elle est suffisante.

Ces notions relatives aux liaisons localisées nous autorisent à les considérer comme des sites actifs à longue portée, c'est-à-dire sans recouvrement d'orbitales ni corrélations électroniques avec les sites en regard. Les interactions peuvent être du type charge-dipôle ou dipôle-dipôle :

- dipôle permanent - dipôle permanent ;
- dipôle permanent - dipôle induit ;
- dipôle instantané inducteur - dipôle instantané induit.

Les hydrogènes, atomes périphériques du cholestérol, jouent éventuellement un rôle répulsif.

Nous donnons enfin les grandeurs physiques indispensables à l'étude des interactions physiques du cholestérol : longueurs de liaisons, qui permettent de déterminer les moments primaires ; polarisabilités moyennes de liaisons qui sont utilisables dans le calcul des interactions de *LONDON*.

DEUXIEME PARTIE

LES GRANDEURS ELECTROSTATIQUES DU CHOLESTEROL

Cette étude se subdivisera en deux sections :

SECTION I Détermination des grandeurs électrostatiques du cholestérol.

SECTION II Contribution électrostatique aux possibilités d'association du cholestérol.

SECTION I

DETERMINATION DES GRANDEURS ELECTROSTATIQUES DU CHOLESTEROL

INTRODUCTION

Le modèle de *VANDENHEUVEL*, que nous avons décrit au Chapitre I de la Première Partie (*p. 25*), localise dans l'espace chaque liaison de la molécule de cholestérol. Notre but est de déterminer les liaisons polaires qui peuvent intervenir comme sites électrostatiquement actifs.

Dans un premier chapitre, nous expliquons et discutons la méthode de calcul qui conduit aux polarités des liaisons localisées du cholestérol. Les charges atomiques nettes en découlent directement.

Nous évaluons ensuite ces grandeurs électrostatiques pour le cholestérol. Dans le but d'éprouver la validité de la méthode de calcul, le 5 - 6 α époxycholestérol et le 7 déhydrocholestérol seront étudiés parallèlement ; ces deux molécules ont, parmi de nombreux stérols, le plus d'analogies biophysiques avec le cholestérol, comme l'a montré *MORIN (106)*. Les trois stérols considérés ont même cycle, même chaîne latérale (l'iso-octane) et ne se différencient que par des zones moléculaires bien délimitées : double liaison 5 - 6 pour le cholestérol, pont époxyde 5 - 6 pour l'époxycholestérol, doubles liaisons conjuguées 5 - 6 et 7 - 8 pour le 7 déhydrocholestérol. L'isooctane est étudié séparément. La comparaison des résultats numériques montrera dans quelle mesure la méthode de calcul permet aux grandeurs électrostatiques de rendre compte par leurs perturbations des variations localisées de structure. Evaluation de ces grandeurs électrostatiques pour les quatre molécules choisies et comparaison des résultats feront l'objet du second chapitre.

Nous calculerons enfin à partir des polarités les moments primaires de liaison du cholestérol. Le dipôle moléculaire sera également déterminé à l'aide des charges atomiques nettes. Ces recherches quantitatives constitueront le troisième chapitre.

———m———

CHAPITRE I

EXPRESSIONS QUANTITATIVES

DES GRANDEURS ELECTROSTATIQUES DU CHOLESTEROL

L'orbitale d'une liaison quelconque A-B sera définie en fonction des orbitales atomiques, simples ou hybrides, qui se recouvrent.

Nous expliciterons les fonctions de ces orbitales atomiques.

L'application du théorème des variations conduira à la meilleure orbitale de liaison possible. A partir de celle-ci nous déterminerons les charges effectives et nettes des atomes intéressés ; ces expressions ne sont malheureusement pas directement calculables.

Les moyens d'obtenir des formules utilisables pour ces grandeurs électrostatiques seront précisés ensuite.

A/- EXPRESSION GENERALE D'UNE ORBITALE DE LIAISON LOCALISEE

L'Hamiltonien de liaison $\tilde{\mathcal{H}}_{A-B}$ possède un développement analytique complexe, qui interdit une résolution rigoureuse de l'équation de *SCHRODINGER* (*p. 33*, I). *MULLIKEN* (*112*) propose l'approximation des L.C.A.O. *(Linear combination of atomic orbitals)* ; la fonction monoélectronique de liaison ϕ_{A-B} est une combinaison linéaire des fonctions monoélectroniques d'orbitales atomiques en regard, simples en hybrides, ϕ_A et ϕ_B, qui doivent avoir mêmes caractères de symétrie et correspondre à des niveaux énergétiques voisins.

$$\Phi_{A-B} = C_A \phi_A + C_B \phi_B \quad (II)$$

C_A et C_B sont des coefficients réels ou complexes.

La condition de normalisation s'écrit en négligeant l'intégrale de recouvrement : $S = \int \phi_A \phi_B \, d\tau$

$$\int \phi^*_{A-B} \, \phi_{A-B} \, d\tau = 1$$

avec : $C_A^2 + C_B^2 = 1$

Il faut définir les fonctions ϕ_A et ϕ_B à propos de chacun des atomes du cholestérol.

B/- ORBITALES HYDROGENOIDES DE LIAISON DES ATOMES DU CHOLESTEROL

1/- *HYDROGENE*

C'est l'atome le plus simple ; l'unique électron de charge -e, de masse m, gravite autour du noyau. Cet infiniment petit échappe aux lois du mouvement de la mécanique rationnelle ; la position et la quantité de mouvement associée, l'énergie et le temps ne peuvent pas être déterminés simultanément, selon le principe d'incertitude de *HEISENBERG (50)*.

Dans un état stationnaire de l'atome, le potentiel attractif $-\frac{e^2}{r}$, exercé par le noyau sur l'électron localisé dans l'élément de volume $d\tau$ à la distance radiale r, est indépendant du temps. Comme l'ont démontré *BORN* et *OPPENHEIMER (17)*, les déplacements nucléaires sont négligeables par rapport à ceux de l'électron. Le mouvement de ce dernier est étudié à l'aide d'une fonction réelle Φ des coordonnées d'espace solution de l'équation de *SCHRÖDINGER* :

$$\tilde{\mathcal{H}} \Phi = W\Phi,$$

où $\tilde{\mathcal{H}}$ est l'Hamiltonien de l'atome d'hydrogène.

La fonction potentielle est :

$$V = -\frac{e^2}{r}$$

L'équation de *SCHRÖDINGER* devient alors :

$$\left(- \frac{h^2}{8\pi^2 m} \hat{\Delta} - \frac{e^2}{r} \right) \Phi = W\Phi \qquad \text{(III)}$$

La normalisation de la fonction propre s'écrit :

$$\int \Phi^2 \, d\tau = 1$$

La densité électronique en un point quelconque autour du noyau est donnée par :

$$\rho = |\Phi|^2$$

La résolution mathématique rigoureuse de (III) figure dans des ouvrages d'atomistiques comme ceux de *PANNETIER (116)* et *GILBERT (51)*. Le spectre des états énergétiques est discret ; il y a une suite discontinue de niveaux principaux dépendant du nombre quantique n, entier positif ; les niveaux correspondant à n = 1, 2, 3 ont été spectroscopiquement mis en évidence.

Dans le cas du cholestérol isolé, libre de toute influence excitatrice, l'hydrogène rattaché aux carbones et à l'oxygène est dans un état fondamental 1 s, qui correspond à n = 1.

La résolution mathématique de l'équation (III) conduit à la fonction d'onde :

$$\Phi_{1s} = \frac{1}{\sqrt{\pi}} a^{-1,5} e^{-r/a}$$

et à l'énergie associée :

$$W_{1s} = - \frac{e^2}{2a}$$

avec : $a = \frac{h^2}{4\pi^2 m e^2} = 0,5293 \text{ Å}$

En prenant a comme unité atomique de longueur et $\frac{e^2}{a}$ comme unité atomique d'énergie, les expressions de Φ_{1s} et de W_{1s} s'écrivent :

$$\Phi_{1s} = \frac{1}{\sqrt{\pi}} e^{-r} \quad (r \text{ en u. a})$$

$$W_{1s} = -0,5 \text{ (u.a)}$$

L'électron piloté par l'orbitale de symétrie sphérique 1 s se localise en moyenne à la distance "a" du noyau, puisque :

$$\bar{r}_{1s} = \int \phi_{1s}^2 \, r \, d\tau = 1,5 \text{ (u.a)}$$

Les possibilités de covalence de l'hydrogène sont les mêmes dans toutes les directions ; la force liante de l'orbitale 1s (7) est égale à l'unité.

2/- CARBONE

a/- DESCRIPTION GENERALE DE L'ATOME ISOLE

Cet atome possède six électrons : Z = 6. La formule de remplissage est $1\,s^2$, $2\,s^2\,p^2$. Il est décrit dans l'approximation hydrogénoïde ; les répulsions entre électrons sont négligées ; chaque électron est supposé uniquement soumis au potentiel attractif du noyau. Ce dernier ne représente vis-à-vis d'un électron localisé dans l'élément de volume $d\tau$, à la distance radiale r, qu'une charge effective Z^* inférieure à la charge vraie Z ; entre cette particule et le noyau s'interpose l'écran négatif constitué par les zones de localisation des autres électrons.

Le mouvement de l'électron est décrit par l'intermédiaire de Φ, fonction propre d'une équation de *SCHRÖDINGER*, où la fonction potentielle de l'Hamiltonien est :

$$V = - \frac{Z^* e^2}{r}$$

D'où :

$$\left(- \frac{h^2}{8\pi^2 m} \hat{\Delta} - \frac{Z^* e^2}{r} \right) \Phi = W \Phi$$

L'énergie W est la valeur propre associée à la fonction propre Φ.

La résolution mathématique rigoureuse de cette équation est conduite comme dans le cas de l'hydrogène.

α)- Niveau fondamental 1 s.

Il correspond à n = 1 et est peuplé de deux électrons à spins antiparallèles, pilotés par l'orbitale Φ_{1s}. Vis-à-vis d'un électron 1 s, le noyau possède une charge effective $Z^*_{1s} = Z - k_{1s}$. k_{1s} est un coefficient d'écran dû aux zones de localisation du partenaire d'orbitale ; selon *SLATER (152)*, $k_{1s} = 0,31$; d'où $Z^*_{1s} = 5,69$

$$W_{1s} = - 16,188 \text{ (u.a)}$$

$$\phi_{1s} = \frac{13,580}{\sqrt{\pi}} e^{- 5,96 r}$$

L'orbitale 1s est de symétrie sphérique autour du noyau. La distance radiale moyenne de l'électron est :

$$\bar{r}_{1s} = \int \phi^2_{1s} \, r \, d\tau = \frac{3}{2Z^*_{1s}} = 0,264 \text{ (u.a)}$$

Les deux électrons pilotés par 1 s se localisent en moyenne autour du noyau sur une sphère de rayon *0,264* u.a. Ces déplacements restent pratiquement identiques à eux-mêmes, que l'atome soit seul ou engagé dans des covalences ; l'ensemble noyau-sphère 1 s est le coeur du carbone.

β)- Niveau correspondant au nombre quantique principal n = 2

Selon les valeurs 0 et 1 du nombre quantique azimutal ℓ, ce niveau principal se clive en deux sous-niveaux 2 s et 2 p.

L'un quelconque des quatre électrons du niveau n = 2 est soumis, de la part du noyau, aux effets d'une charge efficace $Z^*_{2\,s\,p}$ à travers les écrans formés par les zones de localisation des deux électrons 1 s et des trois autres électrons 2 s p.

$$Z^*_{2\,s\,p} = Z - 2\,k_{1\,s} - 3\,k_{2\,s\,p}$$

où k_{1s} et k_{2sp} sont les constantes d'écran.

Selon *SLATER (152)*, $k_{1s} = 0,85$ et $k_{2sp} = 0,35$; d'où $Z^*_{2sp} = 3,25$.

Les sous-niveaux 2 s et 2 p ont dans l'approximation hydrogénoïde la même énergie :

$$W_{2\ sp} = - \frac{Z^{*\ 2}_{2\ sp}}{8} = - 1,320 \text{ u.a.}$$

En fait il a été spectroscopiquement constaté que le sous-niveau 2 p est légèrement supérieur à 2 s ; le décalage est estimé à *90 Kcal/atome gramme (50)*.

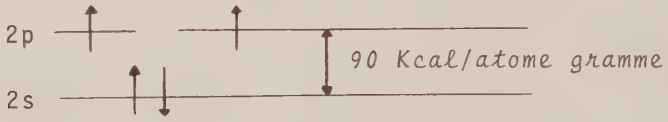


Fig. 15

Sous-niveaux 2s et 2p

A la sous-couche 2 s correspond une orbitale qui pilote deux électrons à spins antiparallèles.

A la sous-couche 2 p correspondent 3 orbitales ; selon la règle de *HUND (125)*, appliquée au carbone, deux quelconques d'entre elles pilotent chacune un électron ; les spins de ces électrons célibataires sont parallèles.

Les formes analytiques des orbitales s'expriment en coordonnées polaires :

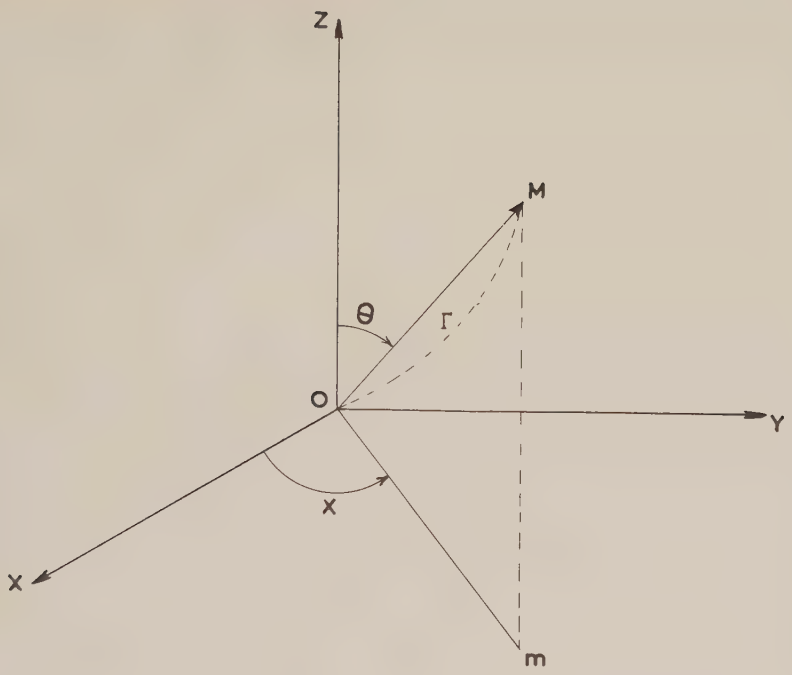


Fig. 16

Coordonnées polaires

$r \quad (0, +\infty)$

$\chi \quad (0, 2\pi)$

$\theta \quad (0, \pi)$

$$\phi_{2s} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \; 4{,}761\, r - 2{,}930\, e^{-1{,}625\, r}$$

$$\phi_{2p_z} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \; 4{,}761\, r\, e^{-1{,}625\, r} \cos\theta$$

(r en u.a)

$$\phi_{2p_y} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \; 4{,}761\, r\, e^{-1{,}625\, r} \sin\theta \cos\chi$$

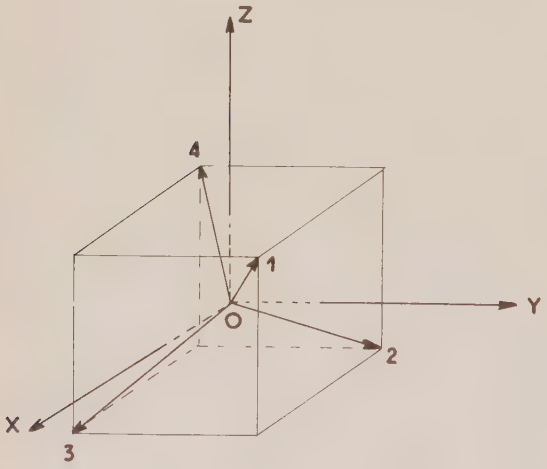
$$\phi_{2p_z} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \; 4{,}761\, r\, e^{-1{,}625\, r} \sin\theta \sin\chi$$

b/- *ETATS DE VALENCE DU CARBONE DANS LE CHOLESTEROL*

α)- Hybridation tétragonale s p^3

Tous les atomes de carbone du cholestérol, exceptés les numéros 5 et 6, sont dans cet état de valence. Les quatre directions équivalentes de liaison pointent selon les axes ternaires d'un tétraèdre régulier en faisant, deux à deux, un angle constant de *109°,5*.

Par rapport au référentiel indiqué sur la *Figure 17*, les expressions orthonormées des fonctions d'orbitales hybrides s'écrivent :



$$\Phi_1 = \frac{1}{2}(s + p_X + p_Y + p_Z) -$$

$$\Phi_2 = \frac{1}{2}(s - p_X + p_Y - p_Z) -$$

$$\Phi_3 = \frac{1}{2}(s + p_X - p_Y - p_Z) -$$

$$\Phi_4 = \frac{1}{2}(s - p_X - p_Y + p_Z) -$$

Fig. 17

Hybridation tétragonale

En remplaçant les orbitales atomiques par leurs expressions hydrogénoïdes, il vient :

$$\Phi_1 = \frac{1}{2\sqrt{2\pi}} e^{-1,625\ r} (4,761\ r - 2,930 + 4,761\ r \cos\theta + 4,761\ r \sin\theta \cos\chi + 4,761\ r \sin\theta \sin\chi)$$

$$\Phi_2 = \frac{1}{2\sqrt{2\pi}} e^{-1,625\ r} (4,761\ r - 2,930 - 4,761\ r \cos\theta - 4,761\ r \sin\theta \cos\chi + 4,761\ r \sin\theta \sin\chi)$$

$$\Phi_3 = \frac{1}{2\sqrt{2\pi}} e^{-1,625\ r} (4,761\ r - 2,930 - 4,761\ r \cos\theta + 4,761\ r \sin\theta \cos\chi - 4,761\ r \sin\theta \sin\chi)$$

$$\Phi_4 = \frac{1}{2\sqrt{2\pi}} e^{-1,625\ r} (4,761\ r - 2,930 + 4,761\ r \cos\theta - 4,761\ r \sin\theta \cos\chi - 4,761\ r \sin\theta \sin\chi)$$

Fig. 18

Niveaux isoénergétiques

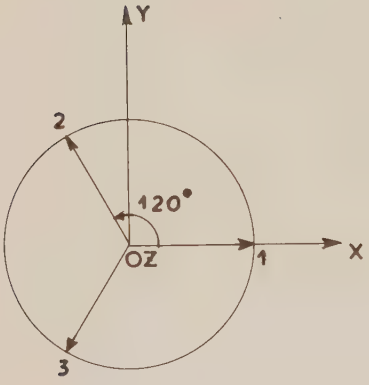
sp^3

Ces orbitales hybrides à symétrie axiale ont une amplitude maximum double de celle de $\Phi 2s$ et sont en conséquence deux fois plus liantes (*7*). Dans l'état de valence sp^3 du carbone, il y a égalisation des sous-niveaux 2 s et 2 p au prix d'une énergie d'excitation largement compensée par l'énergie de stabilisation due aux quatre covalences. En vertu de la règle de *HUND*, les quatre électrons célibataires disponibles occupent les quatre orbitales hybrides avec des spins parallèles (*Fig. 18*). Chacun d'eux se localise en moyenne à une distance :

$$\bar{r}_{2sp} = \int \Phi^2_{sp^3}\ r\ d\tau \quad \frac{5}{Z^*_{2\ sp}} = 1,538 \text{ u.a.}$$

β)- Hybridation trigonale sp^2 des carbones numérotés 5 et 6.

Les axes de symétrie des trois orbitales hybrides sont coplanaires et font entre eux, deux à deux, un angle de *120°*. Par rapport au référentiel indiqué sur la figure (*17*), les expressions orthonormées des fonctions d'orbitales hybrides sont :



$$\Phi_1 = \frac{1}{\sqrt{3}} (s + \sqrt{2}\, p_X)$$

$$\Phi_2 = \frac{1}{\sqrt{3}} (s - \frac{1}{\sqrt{2}} p_X + \sqrt{\frac{3}{2}}\, p_Y)$$

$$\Phi_3 = \frac{1}{\sqrt{3}} (s - \frac{1}{\sqrt{2}} p_X - \sqrt{\frac{3}{2}}\, p_Y)$$

Fig. 19

Hybridation trigonale

En remplaçant les orbitales atomiques par leurs expressions hydrogénoïdes, il vient :

$$\Phi_1 = \frac{1}{\sqrt{6\pi}} e^{-1,625\ r} (4,761\ r - 2,930 + 6,733\ r \sin \upsilon \cos \chi)$$

$$\Phi_2 = \frac{1}{\sqrt{6\pi}} e^{-1,625\ r} (4,761\ r - 2,930 - 3,367\ r \sin \theta \cos \chi + 5,832\ r \sin \theta \sin \chi)$$

$$\Phi_3 = \frac{1}{\sqrt{6\pi}} e^{-1,625\ r} (4,761\ r - 2,930 - 3,367\ r \sin \theta \cos \chi - 5,832\ r \sin \theta \sin \chi)$$

Ici encore chaque orbitale hybride pilote un électron célibataire qui se localise, en moyenne, à *1,538* u.a du noyau ; par rapport à l'orbitale ϕ_{2s} la force liante de l'orbitale ϕ_{2s} est *1,991* (7).

Il restera au carbone 5 ou 6 une orbitale 2 p_Z disponible pour la liaison π ; elle pilotera un électron π se localisant à la même distance moyenne *1,538* u.a. par rapport au noyau.

3/- OXYGENE

$1s^2, 2s^2p^4$ ($Z = 8$) , en tout 8 électrons. Son étude se conduit dans l'approximation hydrogénoïde exactement comme pour le carbone.

α/- DESCRIPTION DE L'ATOME ISOLE

α)- Coeur de l'oxygène

Le noyau est entouré de l'orbitale sphérique 1 s, peuplée de deux électrons à spins antiparallèles, qui ne participent pas aux liaisons chimiques. La charge apparente du noyau vis-à-vis d'un électron 1 s est :

$$Z^*_{1s} = 8 - 0{,}31 = 7{,}69$$

La fonction d'onde orthonormée Φ_{1s} s'écrit :

$$\Phi_{1s} = \frac{21{,}330}{\sqrt{\pi}} e^{-7{,}69\, r}$$

L'énergie correspondante du niveau fondamental est :

$$W_{1s} = \frac{Z^{*2}_{1s}}{2} = -29{,}568 \text{ u.a.}$$

La distance moyenne d'un électron 1 s au noyau est :

$$\overline{r}_{1s} = \frac{3}{2Z^*_{1s}} = 0{,}195$$

β)- Niveaux externes

Vis-à-vis d'un quelconque des six électrons 2 sp, la charge apparente du noyau est $Z^*_{2sp} = 4{,}55$.

L'énergie correspondante est :

$$W_{2sp} = -\frac{Z^{*2}_{2sp}}{8} = -2{,}587 \text{ u.a.}$$

Le sous-niveau 2 s contient 2 électrons à spins antiparallèles, pilotés par l'orbitale sphérique de fonction :

$$\Phi_{2s} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} (11,039\ r - 4,852) e^{-2,275\ r}$$

Au sous-niveau 2 p correspondent trois orbitales à symétrie axiale ; l'une pilote deux électrons ; chacune des deux autres guide un électron célibataire disponible pour une covalence ; ces électrons célibataires sont dans le même état de spin. Les fonctions hydrogénoïdes de ces orbitales s'écrivent :

$$\Phi_{2p_Z} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} 11,039\ r\ e^{-2,275\ r} \cos\Theta$$

$$\Phi_{2p_X} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} 11,039\ r\ e^{-2,275\ r} \sin\Theta \cos\chi$$

$$\Phi_{2p_Y} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} 11,039\ r\ e^{-2,275\ r} \sin\Theta \sin\chi$$

La distance moyenne au noyau des électrons de valence 2 p est :

$$\bar{r}_{2sp} \qquad \frac{5}{Z^*_{2sp}} = 1,099 \text{ u.a.}$$

b/- <u>ETATS DE VALENCE DE L'OXYGENE DANS LE CHOLESTEROL</u>

L'oxygène est en hybridation tétragonale sp^3 (59 a).

Par rapport au référentiel de la *Fig. 17, p. 54*, les orbitales hybrides orthonormées s'expriment analytiquement par les fonctions :

$$\Phi_1 = \frac{1}{2\sqrt{2\pi}} e^{-2,275\ r} (11,039\ r - 4,852 + 11,039\ r \cos\theta + 11,039\ r \sin\theta \cos\chi + 11,039\ r \sin\theta \sin\chi)$$

$$\Phi_2 = \frac{1}{2\sqrt{2\pi}} e^{-2,275\ r} (11,039\ r - 4,852 - 11,039\ r \cos\theta + 11,039\ r \sin\theta \cos\chi - 11,039\ r \sin\theta \sin\chi)$$

$$\Phi_3 = \frac{1}{2\sqrt{2\pi}} e^{-2,275\ r} (11,039\ r - 4,852 + 11,039\ r \cos\theta - 11,039\ r \sin\theta \cos\chi - 11,039\ r \sin\theta \sin\chi)$$

$$\Phi_4 = \frac{1}{2\sqrt{2\pi}} e^{-2,275\ r} (11,039\ r - 4,852 - 11,039\ r \cos\theta - 11,039\ r \sin\theta \cos\chi + 11,039\ r \sin\theta \sin\chi)$$

Deux de ces orbitales s'unissent respectivement à l'hydrogène et à l'orbitale tétragonale du carbone N° 3 ; l'angle entre les deux valences est de *109°5*. Les deux autres orbitales pilotent des doublets électroniques et sont disponibles pour mettre en jeu des liaisons hydrogènes. La distance moyenne au noyau des électrons pilotés par les orbitales tétragonales est *1,098* u.a ; la force liante de ces orbitales est 2 par rapport à Φ_{2s} (7).

4/- COMPARAISON DES ATOMES DU CHOLESTEROL

L'intérêt de la description des atomes du cholestérol est de montrer qu'à l'état isolé les électrons de valence de l'oxygène se situent plus près du noyau et à un niveau énergétique plus bas que leurs homologues du carbone et de l'hydrogène. L'électron de l'hydrogène est de très loin au plus haut palier d'énergie. Les différents résultats sont rassemblés sur le tableau ci-dessous.

	H	C	O
Z	1	6	8
Z^*_{1s}	1	5,69	7,69
$\overline{r}_{1s}$ (u.a)	1,5	0,264	0,195
W_{1s} (u.a)	- 0,5	- 16,188	- 29,568
$\overline{r}_{2sp}$ (u.a)		1,538	1,099
W_{2sp} (u.a)		- 1,320	- 2,587

Tableau n° IV

Tableau comparatif des atomes du cholestérol

L'attraction effective du noyau sur les électrons de valence, qui est proportionnelle à l'électronégativité de l'atome, diminue nettement de l'oxygène au carbone et très fortement lorsque nous descendons à l'hydrogène.

C/- EXPRESSIONS ANALYTIQUES DES ORBITALES DE LIAISON DU CHOLESTEROL

Les fonctions réelles d'orbitales atomiques Φ_A et Φ_B sont définies dans l'approximation hydrogénoïde. Chaque électron de valence, piloté par l'orbitale Φ_{A-B}, est considéré comme uniquement soumis au champ attractif des charges apparentes nucléaires ; l'hamiltonien $\tilde{\mathcal{H}}_{A-B}$ s'écrira :

$$\tilde{\mathcal{H}}_{A-B} = - \frac{h^2}{8\pi^2 m} \hat{\Delta} - \sum_i \frac{Z^*_i e^2}{r_i} ;$$

expression où la fonction potentielle représente le bilan attractif des noyaux.

Les fonctions de liaisons réelles et monoélectroniques :

$$\Phi_{A-B} = C_A \Phi_A + C_B \Phi_B$$

constituent une famille de solutions approchées de l'équation de *SCHRODINGER* :

$$\hat{\mathcal{H}}_{A-B} \Phi_{A-B} = W_{A-B} \Phi_{A-B} ,$$

qui dépend des coefficients réels C_A et C_B.

Conformément au théorème des variations d'*ECKART (44)*, les meilleures fonctions propres possibles de l'équation de *SCHRÖDINGER* seront obtenues en rendant l'expression approchée de l'énergie :

$$W_{A-B} = \int \phi_{A-B} \tilde{\mathcal{H}}_{A-B} \Phi_{A-B} \, d\tau$$

minimale par rapport aux variables C_A et C_B.

Le développement de N introduit les quantités :

$$N = \int \Phi_{A-B} \hat{\mathcal{H}}_{A-B} \Phi_{A-B} \, d\tau - W_{A-B} \int \Phi^2_{A-B} \, d\tau$$

$$\alpha_A = \int \phi_A \hat{\mathcal{H}}_{A-B} \phi_A \, d\tau ; \quad \alpha_B = \int \phi_B \hat{\mathcal{H}}_{A-B} \phi_B \, d\tau ,$$

appelées intégrales de *COULOMB*, et :

$$\beta_{A-B} = \int \phi_A \tilde{\mathcal{H}}_{A-B} \phi_B \, d\tau = \int \phi_B \tilde{\mathcal{H}}_{A-B} \phi_A \, d\tau$$

appelée intégrale de résonance.

Au minimum de W_{A-B} nous aurons :

$$dN = \frac{\delta N}{\delta C_A} dC_A + \frac{\delta N}{\delta C_B} dC_B = 0$$

Les variations d C_A et d C_B étant différentes de zéro, il faut nécessairement :

$$\frac{\delta N}{\delta C_A} = (\alpha_A - W_{A-B})\, C_A + \beta_{A-B}\, C_B = 0$$

$$\frac{\delta N}{\delta C_B} = \beta_{A-B}\, C_A + (\alpha_B - W_{A-B})\, C_B = 0$$

Pour qu'il existe des solutions non toutes nulles, il faut et suffit que le déterminant principal de ce système de KRAMER soit nul :

$$\Delta = \begin{vmatrix} \alpha_A - W_{A-B} & \beta_{A-B} \\ \beta_{A-B} & \alpha_B - W_{A-B} \end{vmatrix} = 0$$

D'où l'équation séculaire :

$$W^2_{A-B} - (\alpha_A + \alpha_B)\, W_{A-B} - \beta^2_{A-B} = 0$$

Dans la molécule de cholestérol, prise à l'état isolé, les liaisons sont dans des états énergétiques fondamentaux.

A chacune d'elles correspond l'énergie :

$$W_{A-B} = \frac{(\alpha_A + \alpha_B) - \sqrt{(\alpha_A - \alpha_B)^2 + 4\beta^2_{A-B}}}{2}$$

et l'orbitale liante de fonction :

$$\phi_{A-B} = C_A\, \phi_A + C_B\, \phi_B$$

avec $$C_A^2 + C_B^2 = 1$$

et

$$C_A^2 = \frac{1}{2\sqrt{1 + \left(\frac{\alpha_B - \alpha_A}{2\beta_{A-B}}\right)^2}} \left[\sqrt{1 + \left(\frac{\alpha_B - \alpha_A}{2\beta_{A-B}}\right)^2} - \left(\frac{\alpha_B - \alpha_A}{2\beta_{A-B}}\right)\right]$$

$$C_B^2 = \frac{1}{2\sqrt{1 + \left(\frac{\alpha_B - \alpha_A}{2\beta_{A-B}}\right)^2}} \left[\sqrt{1 + \left(\frac{\alpha_B - \alpha_A}{2\beta_{A-B}}\right)^2} + \left(\frac{\alpha_B - \alpha_A}{2\beta_{A-B}}\right)\right] \qquad (IV)$$

D/- PASSAGE DES ORBITALES DE LIAISONS AUX CHARGES EFFECTIVES

Il est possible à partir de l'expression analytique des orbitales de liaison de passer aux charges effectives des atomes.

1/- *EXPRESSION DES CHARGES EFFECTIVES EN FONCTION DES INTEGRALES DE COULOMB ET RESONANCE*

L'un des électrons de la liaison A-B peut se situer en moyenne, par rapport au noyau de A, à la même distance radiale que si A était isolé avec une probabilité C_A^2. De même la probabilité de présence de cet électron au voisinage de B est C_B^2. Du fait de la liaison, l'électron sera délocalisé par rapport à A d'une quantité algébrique :

$$q_A^{(B)} = C_B^2 - C_A^2$$

$q_A^{(B)}$ représente, en unités atomiques, la charge effective de A en liaison avec B.

La charge effective de B, en liaison avec A, sera :

$$q_B^{(A)} = - q_A^{(B)} \quad ;$$

la liaison reste globalement neutre.

A partir des relations (*p. 63* - IV), nous avons :

$$q_A^{(B)} = \frac{\left(\alpha_B - \alpha_A\right) / 2\beta_{A-B}}{\sqrt{1 + \left(\frac{\alpha_B - \alpha_A}{2\beta_{A-B}}\right)^2}} = - q_B^{(A)}$$

La polarité d'une liaison quelconque du cholestérol s'exprimera en fonction des intégrales de *COULOMB* et de résonance de chaque atome au sein de la molécule.

2/- *INTRODUCTION DES PARAMETRES DE COULOMB ET DE RESONANCE*

Il faut employer des approximations pour présenter les intégrales de *COULOMB* et de résonance sous des formes directement utilisables. Les nombreuses recherches faites sur ce sujet par *WHELAND* et *PAULING* (*175*) suggèrent d'exprimer linéairement α_A et α_B en fonction de α et β, respectivement intégrales de *COULOMB* et de résonance du carbone dans la liaison (σ, π) de l'éthylène.

Posons :

$$\begin{cases} \alpha_A = \alpha + \delta_A \beta \\ \alpha_B = \alpha + \delta_B \beta \end{cases} \qquad (V)$$

δ_A et δ_B sont appelés les paramètres de *COULOMB*.

Utilisées par *HÜCKEL* (*61,62,63*) dans l'étude de nombreuses molécules organiques à électrons π délocalisés, les intégrales α et β ne sont pas calculées directement.

Lennard JONES (89) a montré que la valeur de β peut être rattachée à la différence entre l'énergie ε_d d'une liaison double (C = C) et celle ε_s d'une liaison simple (C - C) ; il propose la relation semi-empirique suivante :

$$\beta = \frac{1}{2} (\varepsilon_d - \varepsilon_s)$$

L'intégrale de résonance β_{A-B} varie avec la distance r séparant les coeurs de A et de B ; à la suite des travaux de *MULLIKEN* et *RICKE (113)*, il est possible d'admettre qu'il y a proportionnalité entre intégrales de résonance et de recouvrement *(130)* ; en se référant aux intégrales de résonance β et de recouvrement S de l'éthylène :

$$\frac{\beta_{A-B}}{\beta} = \frac{S_{A-B}}{S} = \varepsilon_{A-B} \quad , \quad (VI)$$

ε_{A-B} est le paramètre de résonance relatif à la liaison A-B.

D'après la relation (VI), nous pouvons écrire :

$$\beta_{A-B} = \varepsilon_{A-B} \beta$$

Une valeur approchée de ε_{A-B} sera calculée à partir des intégrales de recouvrement.

3/- *EXPRESSIONS UTILISABLES DES CHARGES EFFECTIVES ET NETTES*

L'intermédiaire du calcul est l'énergie fondamentale de liaison ; en remplaçant α_A, α_B et β_{A-B} par les expressions (*p. 64*, V et *p. 65*, VI), il vient :

$$W_{A-B} = \alpha + \left(\frac{\delta_A + \delta_B}{2} \right) \beta + \varepsilon_{A-B} \beta \sqrt{1 + Q_A^{(B)2}}$$

avec $Q_A^{(B)} = \dfrac{\delta_B - \delta_A}{2\varepsilon_{A-B}}$

Les valeurs relatives des énergies de liaison s'expriment commodément en unités β avec α, base commune de comparaison, égale à 0.

D'où :

$$W_{A-B} = \delta_A + \varepsilon_{A-B}\left(Q_A^{(B)} + \sqrt{1 + Q_A^{(B)2}}\right) \textit{(en unités β).}$$

Nous obtenons directement pour les charges effectives :

$$q_A^{(B)} = -\,q_B^{(A)} = \frac{Q_A^{(B)}}{\sqrt{1 + Q_A^{(B)\,2}}} \qquad \text{(VII)}$$

Les charges nettes en résultent immédiatement :

$$Q_A = \sum_{B \neq A} q_A^{(B)}$$

L'introduction des paramètres de *COULOMB* de résonance permet d'éliminer les intégrales non calculables ; il restera à trouver des expressions approchées convenables de ces paramètres, permettant un calcul commode des grandeurs électrostatiques.

E/- LES APPROXIMATIONS DE DEL RE

1/- INFLUENCES MUTUELLES DES ATOMES D'UNE MOLECULE

Une liaison A-B du cholestérol est traitée grâce à la méthode variationnelle comme une molécule biatomique. Les paramètres de *COULOMB* δ_A et δ_B sont directement fonctions de l'environnement des atomes A et B au sein de la molécule. Un atome X quelconque influence les potentiels attractifs des noyaux de ses partenaires de covalence ; ces derniers perturbent, à leur tour, leurs voisins immédiats ; ainsi les effets attractifs d'un noyau dépendent de tous les autres.

DEL RE (35,36,37) propose de traduire les perturbations exercées sur les paramètres de *COULOMB* par les interactions inductives entre atomes grâce à la relation linéaire suivante :

$$\delta_A = \delta_A^\circ + \sum_{B \neq A} \gamma_A^{(B)} \delta_B \qquad \text{(VIII)}$$

δ_A et δ_B sont les paramètres de *COULOMB* au sein de la molécule ;

δ_A° est le paramètre de *COULOMB* relatif à l'atome A isolé ;

$\gamma_A^{(B)}$ est un coefficient d'induction qui traduit l'influence de B sur A.

2/- *DETERMINATION DES PARAMETRES*

a/- *PARAMETRE DE RESONANCE ε*

DEL RE calcule l'intégrale monoélectronique de recouvrement S_{A-B} qu'il compare à l'intégrale de recouvrement d'une liaison C_{sp^3}- H (35).

Un ordre de grandeur théorique est ainsi déterminé.

L'intégrale de recouvrement des orbitales ϕ_{sp^3} et ϕ_{1s} de la liaison C_{sp^3}- H est prise comme base de comparaison et

$$\varepsilon_{C-H} = 1$$

b/- *PARAMETRE DE COULOMB ET COEFFICIENTS INDUCTIFS*

Ils ont été calculés par *DEL RE* au moyen de dipôles moléculaires définis expérimentalement (35). Les configurations stériques des molécules doivent être connues avec précision ; ceci limite le nombre de témoins utilisables. Sont choisis : l'eau (H_2O) ; l'alcool méthylique (CH_3OH) ; le chlorométhane (CH_3Cl) ; le trichlorométhane (chloroforme) ($CH\,Cl_3$) ; le trifluorométhane ($CH\,F_3$) ; l'ammoniac (NH_3) ; la méthylamine ($CH_3 - NH_2$).

Il faut remonter du dipôle global au moment de liaison ; par exemple à partir du dipôle de l'eau (*1,84* D), il vient μ_{O-H} = *1,51* D; du dipôle de l'ammoniac (*1,46* D), nous tirons : μ_{N-H} = *1,31* D.-

Des moments de liaison, il est possible de passer d'abord aux charges effectives, puis aux paramètres de *COULOMB* par la relation :

$$\delta_B - \delta_A = \pm 2\varepsilon_{A-B} \frac{\mu_{A-B}}{\ell} \frac{1}{\sqrt{1 - \mu^2_{A-B}/\ell^2}}$$

où ℓ est la longueur connue de la liaison. Le signe dépend du sens de polarité de cette liaison.

DEL RE (*35*) relie les paramètres $\delta°$ relatifs aux atomes isolés à des coefficients X proportionnels aux électronégativités de *PAULING* (*119*) par l'expression :

$$\overset{\circ}{\delta}_A = k_A \frac{X_A - X_H}{X_H}$$

X_H est pris égal à 1 ; d'où :

$$\overset{\circ}{\delta}_A = k_A (X_A - 1)$$

Pour les liaisons entre atomes différents, les coefficients d'induction sont disymétriques :

$$\overset{(B)}{\gamma}_A \neq \overset{(A)}{\gamma}_B$$

En première approximation *DEL RE* attribue la même valeur de γ aux atomes d'une rangée du tableau périodique (*35*).

Ainsi pour chaque atome la relation (VIII) de *DEL RE* devient :

$$\delta_A = \overset{\circ}{\delta}_A + \sum_{B \neq A} \overset{(B)}{\gamma}_A \delta_B = k_A (X_A - 1) + \sum_{B \neq A} \overset{(B)}{\gamma}_A \delta B \quad (IX)$$

Pour une molécule, les différentes équations du type ci-dessus donnent les coefficients k et γ en fonction de X et δ.

Après de nombreuses retouches destinées à mieux accorder les résultats théoriques aux valeurs expérimentales, *DEL RE* propose l'ensemble de paramètres, reporté sur le tableau suivant.

Liaison A-B	C - H	C - C	C - O	O - H
ε_{A-B}	1,000	1,000	0,950	0,450
$\gamma_A^{(B)}$	0,3	0,1	0,1	0,3
$\gamma_B^{(A)}$	0,4	0,1	0,1	0,4
δ°_A	0,07	0,07	0,07	0,4
δ°_B	0,00	0,07	0,40	0,00

Tableau n° V

Paramètres de DEL RE

Les résultats relatifs aux moments dipolaires sont sensibles à la deuxième décimale de ε et γ et à la troisième décimale de $\delta°$ (35). Afin d'obtenir une méthode aussi satisfaisante que possible dans le cadre des approximations faites, les valeurs des paramètres ε, γ, $\delta°$ sont respectivement données avec des marges d'erreurs absolues de $\pm$ 0,1 ; $\pm$ 0,05 ; $\pm$ 0,01 (35).

3/- *VALIDITE DES PARAMETRES*

a/- *COMPARAISON ENTRE DIPOLES MOLECULAIRES THEORIQUES ET EXPERIMENTAUX*

Dans le but de tester la validité de ses paramètres, *DEL RE* a calculé le dipôle global d'un certain nombre de molécules, dont il connaissait la configuration stérique et les a comparées aux valeurs expérimentales, tirées des tables de *LANDOLT-BORNSTEIN* (86) et de *GORDY* (56).

Valeurs théoriques et expérimentales ont été reportées sur le tableau ci-dessous.

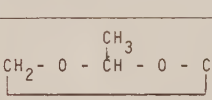
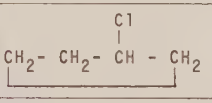
	Valeurs expérimentales (D)	Valeurs calculées (D)		Valeurs expérimentales (D)	Valeurs calculées (D)
$CH_3 - CH_2 - NH_2$	1,0	0,85	$CH_3 - CH_2 - O - CH_2 - CH_3$	1,7	1,6
$(CH_3)_2N - H$	1,0	0,9			
$(CH_3)_3N$	0,6	0,6	CH_2Cl_2	1,6	1,7
$(CH_3)_3 - C - NH_2$	1,4	0,9	$(CH_3)_3C\ Cl$	2,1	2,1
$CH_3 - CH_2OH$	1,7	1,7	$CH_3C\ Cl_3$	1,8	1,9
$(CH_3)_3 - C - OH$	1,7	1,7		2,1	1,8
$(CH_3)_2\ O$	1,3	1,4	CH_2F_2	1,9	2,0

Tableau n° VI

Comparaison des dipôles théoriques et expérimentaux

Les moments théoriques sont donnés seulement à la première décimale près, limite de précision de la méthode. L'accord entre théorie et expérience est bon pour des molécules dont les dipôles ont été mesurés en phase gazeuse homogène ; dans ces conditions les interactions moléculaires sont très faibles. L'écart grandit dès que les déterminations de moments sont faites en solutions diluées pour des molécules de masse assez élevée, ne pouvant être vaporisées ; des phénomènes d'auto-association et de polarisation mutuelle entre ces molécules, même très dispersées à l'état liquide, influencent les résultats. Pour l'éthylamine, le dipôle mesuré en phase gazeuse est 0,85 D, en excellent

accord avec le résultat théorique ; en solution il est de 1,3 D. L'écart est maximum pour la tertio-butylamine : 0,5 D.

b/- *COMPARAISONS ENTRE MOMENTS DE LIAISON THEORIQUES ET EXPERIMENTAUX*

Les valeurs théoriques sont évaluées pour différentes liaisons par *DEL RE* et comparées à des polarités moyennes tirées des systématiques données par *SUTTON (157)* et *PULLMAN (129)*. Les différents résultats sont rassemblés sur le tableau ci-dessous.

Moment de liaison	calculé (D)	expérimental (D)
μ_{C-H}	0,20 à 0,28	0,3
$\mu_{C\equiv N}$	0,47 à 0,62	0,45
μ_{N-H}	1,21 à 1,08	1,31
μ_{C-O}	0,93 à 1,14	0,86
μ_{O-H}	1,44 à 1,60	1,53
μ_{C-Cl}	0,83 à 1,65	1,56

Tableau n° VII

Comparaison entre moments de liaisons théoriques et expérimentaux

Les résultats théoriques sont très variables puisque les électronégativités des partenaires de covalence dépendent de leurs environnements respectifs. Nous avons précédemment vu que la nature du moment de liaison est complexe ; les charges effectives ne donnent en fait que le moment primaire. Il y a cependant concordance acceptable entre les valeurs calculées et les valeurs moyennes directement déduites des dipôles moléculaires expérimentaux.

F/- CONCLUSION DU CHAPITRE I

Les orbitales de liaison sont définies dans l'approximation des L.C.A.O. comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques hydrogénoïdes ; elles permettent d'exprimer quantitativement les charges effectives de liaison ; ces expressions sont rendues calculables par les approximations de *DEL RE*. Dans ce but sont introduits des paramètres, évalués d'abord, testés ensuite à partir des dipôles expérimentaux de molécules à configuration connue. La validité de la méthode dans l'estimation des dipôles totaux se limite à la première décimale. L'accord entre valeurs théoriques et expérimentales des moments moléculaires ou de liaison s'avère satisfaisant.

———— m ————

CHAPITRE II

DIAGRAMMES MOLECULAIRES

DES GRANDEURS ELECTROSTATIQUES

L'iso-octane, le cholestérol, le 5-6α époxy-cholestérol et le 7 déhydro-cholestérol sont étudiés dans l'ordre. Pour chaque molécule, nous calculons les paramètres de *COULOMB*, les polarités de liaison, les charges atomiques nettes.

Les variations d'effets inductifs, reçues par un atome du fait des modifications de son environnement immédiat, se transmettent de proche en proche le long de la chaîne σ à l'un quelconque des autres atomes de la molécule. La comparaison des polarités de liaison pour les quatre molécules choisies montrera comment les approximations de *DEL RE* rendent compte de cette transmission.

A/- LES RESULTATS

1/- ETUDE DE L'ISO-OCTANE

La formule développée de l'iso-octane est représentée (*Fig. 20, p. 76*). La numération des carbones est la même que dans la chaîne latérale du cholestérol. Nous n'avons figuré que les atomes d'hydrogène ayant des environnements différents.

a/- PARAMETRES DE COULOMB

Ils sont solution du système obtenu en appliquant de proche en proche à l'ensemble de la molécule la relation de *DEL RE* (*p. 67 - VIII*). Nous ne tenons compte que des atomes ayant des environnements différents.

Nous obtenons le système d'équations linéaires :

I $\delta H_{21} = \delta°H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{21}$

II $\delta C_{21} = \delta°C + 3\gamma_{C-H}\,\delta H_{21} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{20}$

III $\delta C_{20} = \delta°C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{21} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{22} + \gamma_{C-H}\,\delta H_{20}$

IV $\delta H_{20} = \delta°H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{20}$

V $\delta C_{22} = \delta°C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{20} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{23} + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_{22}$

VI $\delta H_{22} = \delta°H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{22}$

VII $\delta C_{23} = \delta°C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{22} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{24} + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_{23}$

VIII $\delta H_{23} = \delta°H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{23}$

IX $\delta C_{24} = \delta°C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{23} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{25} + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_{24}$

X $\delta H_{24} = \delta°H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{24}$

XI $\delta C_{25} = \delta°C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{24} + \gamma_{C-H}\,\delta H_{25} + 2\gamma_{C-C}\,\delta C_{26}$

XII $\delta C_{25} = \delta°H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{25}$

XIII $\delta C_{26} = \delta°C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{25} + 3\gamma_{C-H}\,\delta H_{26}$

XIV $\delta H_{20} = \delta°H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{26}$

Les paramètres de *DEL RE* ont les valeurs indiquées sur le *Tableau n° V, p. 69*. Dans ce système d'équations linéaires, nous éliminons les δH en les remplaçant par leurs expressions en fonction des δC. Il nous reste six équations à six inconnues indépendantes.

$$\text{I} \quad \delta C_{21} = 0,1093 + 0,1562\ \delta C_{20}$$

$$\text{II} \quad \delta C_{20} = 0,1086 + 0,1343\ \delta C_{22}$$

$$\text{III} \quad \delta C_{22} = 0,1083 + 0,1339\ \delta C_{23}$$

$$\text{IV} \quad \delta C_{23} = 0,1082 + 0,1339\ \delta C_{24}$$

$$\text{V} \quad \delta C_{24} = 0,1083 + 0,1339\ \delta C_{25}$$

$$\text{VI} \quad \delta C_{25} = 0,0932 + 0,2307\ \delta C_{26}$$

$$\text{VII} \quad \delta C_{26} = 0,1285$$

A partir de δC_{26} nous calculons successivement δC_{25}, δC_{24} .... et δH_{26}, δH_{25} ....

Les résultats numériques sont portés sur le tableau ci-dessous.

δ	Valeurs	δ	Valeurs	δ	Valeurs
δC_{21}	0,1289	δH_{22}	0,0500	δC_{25}	0,1228
δH_{21}	0,0516	δC_{23}	0,1250	δH_{25}	0,0491
δC_{20}	0,1254	δH_{23}	0,0500	δC_{26}	0,1285
δH_{20}	0,0502	δC_{24}	0,1247	δH_{26}	0,0514
δC_{22}	0,1250	δH_{24}	0,0499		

Tableau n° VIII

Paramètres de COULOMB de l'iso-octane

Les paramètres de *COULOMB* peuvent être figurés d'une manière plus imagée sur la formule développée en regard des atomes intéressés.

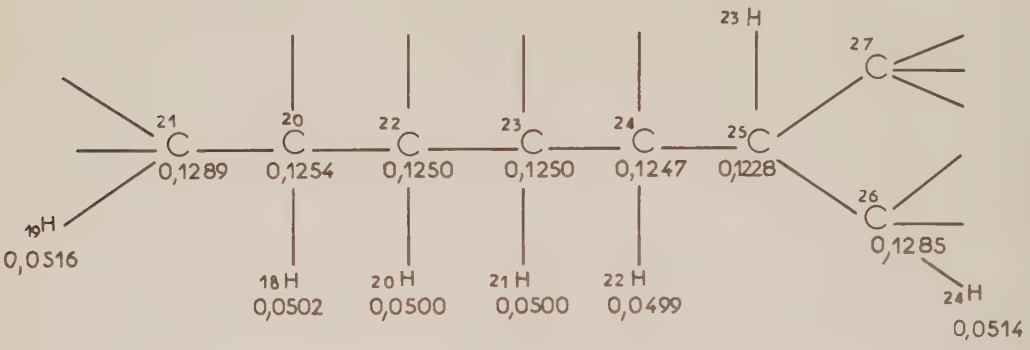


Fig. 20

Diagramme des paramètres de COULOMB de l'iso-octane

b/- POLARITES DE LIAISON

Pour une liaison A-B donnée, la polarité p représente les modules des charges effectives $q_A^{(B)}$ de A, $q_B^{(A)}$ de B

$$p_{A-B} = \left| q_A^{(B)} \right| = \left| - q_B^{(A)} \right|$$

Elle est déterminée par application de la relation (VII), établie *page 66*.

$$p_{A-B} = \frac{Q_A^{(B)}}{\sqrt{1 + Q_A^{(B)2}}} \quad \text{avec} \quad Q_A^{(B)} = \frac{\delta_B - \delta_A}{2\varepsilon_{A-B}}$$

Les résultats sont rassemblés sur le tableau ci-dessous.

Liaisons	Polarité	Liaisons	Polarité	Liaisons	Polarité
C_{21}- H_{21}	0,0386	C_{22}- C_{23}	0,0000	C_{25}- C_{26}	0,0027
C_{21}- C_{20}	0,0017	C_{23}- H_{23}	0,0375	C_{25}- H_{25}	0,0369
C_{20}- H_{20}	0,0376	C_{23}- C_{24}	0,0002	C_{26}- H_{26}	0,0385
C_{20}- C_{22}	0,0002	C_{24}- H_{24}	0,0374		
C_{22}- H_{22}	0,0375	C_{24}- C_{25}	0,0009		

Tableau n° IX

Polarités de liaisons

Ces polarités sont figurées sur la formule développée en regard des liaisons correspondantes ; les flèches indiquent le sens des moments de liaison, c'est-à-dire l'orientation du pôle + au pôle -.

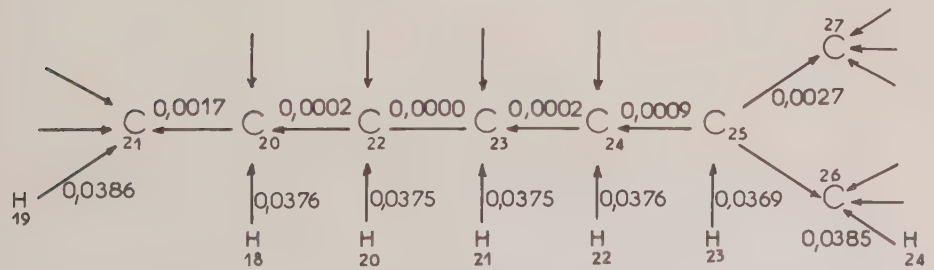


Fig. 21

Diagramme moléculaire des polarités de liaison

c/- CHARGES NETTES

Pour chaque atome A on peut calculer la charge nette par la relation

$$Q_A = \sum_{B \neq A} q_A^{(B)}$$

où $q_A^{(B)}$ est la charge effective de A lié à B.

D'où le tableau des résultats.

Atome	Charge	Atome	Charge	Atome	Charge
H_{21}	+ 0,0386	H_{22}	+ 0,0375	C_{25}	- 0,0306
C_{21}	- 0,1175	C_{23}	- 0,0752	H_{25}	+ 0,0369
C_{20}	- 0,0737	H_{23}	+ 0,0375	C_{26}	- 0,1182
H_{20}	+ 0,0376	C_{24}	- 0,0755	H_{26}	+ 0,0385
C_{22}	- 0,0748	H_{24}	+ 0,0374		

Tableau n° X

Charges nettes des atomes

Les charges sont notées sur la formule développée en regard des atomes intéressés.

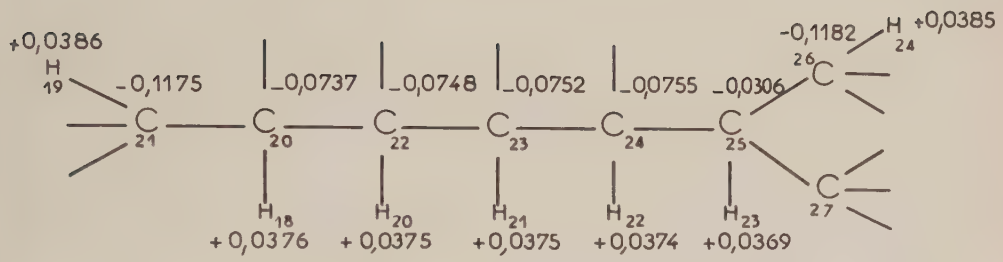


Fig. 22

Diagramme moléculaire des charges nettes atomiques

2/- ETUDE DU CHOLESTEROL

a/- PARAMETRES DE COULOMB

Les paramètres de *COULOMB* δC, δH, δO relatifs aux carbones hydrogènes et à l'oxygène de la molécule s'expriment en fonction des paramètres $\delta°$, γ, ε de *DEL RE* sous forme d'un système d'équations linéaires par application de la relation (*p. 67* - VIII). Ne sont considérés que les atomes ayant des environnements distincts ; ceux-ci sont figurés et numérotés sur la formule développée du cholestérol (*Fig. 23, p. 85*).

Nous obtenons les équations suivantes :

I $\delta C_1 = \delta^\circ C + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_1 + \gamma_{C-C}\,\delta C_2 + \gamma_{C-C}\,\delta C_{10}$

II $\delta H_1 = \delta^\circ H + \gamma_{H-C}\,\delta C_1$

III $\delta C_2 = \delta^\circ C + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_2 + \gamma_{C-C}\,\delta C_1 + \gamma_{C-C}\,\delta C_3$

IV $\delta H_2 = \delta^\circ H + \gamma_{H-C}\,\delta C_2$

V $\delta C_3 = \delta^\circ C + \gamma_{C-H}\,\delta H_3 + \gamma_{C-O}\,\delta O + \gamma_{C-C}\,\delta C_2 + \gamma_{C-C}\,\delta C_4$

VI $\delta H_3 = \delta^\circ H + \gamma_{H-C}\,\delta C_3$

VII $\delta O = \delta^\circ O + \gamma_{O-C}\,\delta C_3 + \gamma_{O-H}\,\delta H_4$

VIII $\delta H_4 = \delta^\circ H + \gamma_{H-O}\,\delta O$

IX $\delta C_4 = \delta^\circ C + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_5 + \gamma_{C-C}\,\delta C_3 + \gamma_{C-C}\,\delta C_5$

X $\delta H_5 = \delta^\circ H + \gamma_{H-C}\,\delta C_4$

XI $\delta C_5 = \delta^\circ C + \gamma_{C-C}\,\delta C_6 + \gamma_{C-C}\,\delta C_{10} + \gamma_{C-C}\,\delta C_4$

XII $\delta C_6 = \delta^\circ C + \gamma_{C-C}\,\delta C_5 + \gamma_{C-C}\,\delta C_7 + \gamma_{C-H}\,\delta H_6$

XIII $\delta H_6 = \delta^\circ H + \gamma_{H-C}\,\delta C_6$

XIV $\delta C_7 = \delta^\circ C + \gamma_{C-C}\,\delta C_6 + \gamma_{C-C}\,\delta C_8 + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_7$

XV $\delta H_7 = \delta^\circ H + \gamma_{H-C}\,\delta C_7$

XVI $\delta C_8 = \delta^\circ C + \gamma_{C-C}\,\delta C_7 + \gamma_{C-C}\,\delta C_9 + \gamma_{C-C}\,\delta C_{14} + \gamma_{C-H}\,\delta H_8$

XVII $\delta H_8 = \delta^\circ H + \gamma_{H-C}\,\delta C_8$

XVIII $\delta C_9 = \delta^\circ C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{11} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{10} + \gamma_{C-C}\,\delta C_8 + \gamma_{C-H}\,\delta H_9$

XIX $\delta H_9 = \delta^\circ H + \gamma_{H-C}\,\delta C_9$

XX $\delta C_{10} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{19} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{5} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{1} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{9}$

XXI $\delta C_{19} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{10} + 3\gamma_{C-H}\,\delta H_{17}$

XXII $\delta H_{17} = \delta^{\circ}H + \gamma_{C-C}\,\delta C_{16}$

XXIII $\delta C_{11} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{9} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{12} + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_{10}$

XXIV $\delta H_{10} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{11}$

XXV $\delta C_{12} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{11} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{13} + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_{11}$

XXVI $\delta H_{11} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{12}$

XXVII $\delta C_{13} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{18} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{12} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{14} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{17}$

XXVIII $\delta C_{18} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{13} + 3\gamma_{C-H}\,\delta H_{16}$

XXIX $\delta H_{16} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{18}$

XXX $\delta C_{14} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{8} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{15} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{13} + \gamma_{C-H}\,\delta H_{12}$

XXXI $\delta H_{12} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{15}$

XXXII $\delta C_{15} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{14} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{16} + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_{13}$

XXXIII $\delta H_{13} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{15}$

XXXIV $\delta C_{16} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{15} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{17} + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_{14}$

XXXV $\delta H_{14} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{16}$

XXXVI $\delta C_{17} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{16} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{13} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{20} + \gamma_{C-H}\,\delta H_{15}$

XXXVII $\delta H_{15} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{17}$

XXXVIII $\delta C_{20} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{17} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{22} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{21} + \gamma_{C-H}\,\delta H_{18}$

XXXIX $\delta H_{18} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{20}$

XL $\delta C_{21} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{20} + 3\gamma_{C-H}\,\delta H_{19}$

XLI $\delta H_{19} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{21}$

XLII $\delta C_{22} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{20} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{23} + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_{20}$

XLIII $\delta H_{20} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{22}$

XLIV $\delta C_{23} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{22} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{24} + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_{21}$

XLV $\delta H_{21} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{23}$

XLVI $\delta C_{24} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{23} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{25} + 2\gamma_{C-H}\,\delta H_{22}$

XLVII $\delta H_{22} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{24}$

XLVIII $\delta C_{25} = \delta^{\circ}C + 2\gamma_{C-C}\,\delta C_{26} + \gamma_{C-C}\,\delta C_{24} + \gamma_{C-H}\,\delta H_{23}$

XLIX $\delta H_{23} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{25}$

L $\delta C_{26} = \delta^{\circ}C + \gamma_{C-C}\,\delta C_{25} + 3\gamma_{C-H}\,\delta H_{24}$

LI $\delta H_{24} = \delta^{\circ}H + \gamma_{H-C}\,\delta C_{26}$

Remplaçons les paramètres de *DEL RE* δ°, γ et ε par les valeurs portées sur le *Tableau n° V, p. 69* ; éliminons les paramètres de *COULOMB* δH, qui s'expriment en fonction de ceux relatifs aux carbones δC ; il en découle un système de 22 équations à 22 inconnues indépendantes.

I $\delta C_1 = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_2 + 0,1310\ \delta C_{10}$

II $\delta C_2 = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_1 + 0,1310\ \delta C_3$

III $\delta C_3 = 0,1320 + 0,1150\ \delta C_4 + 0,1150\ \delta C_2$

IV $\delta C_4 = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_3 + 0,1310\ \delta C_5$

V $\delta C_5 = 0,0700 + 0,1000\ \delta C_4 + 0,1000\ \delta C_{10} + 0,1000\ \delta C_6$

VI $\delta C_6 = 0,0790 + 0,1130\ \delta C_5 + 0,1130\ \delta C_7$

VII $\delta C_7 = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_6 + 0,1310\ \delta C_8$

VIII $\delta C_8 = 0,0790 + 0,1130\ \delta C_7 + 0,1130\ \delta C_9 + 0,1130\ \delta C_{14}$

IX $\delta C_9 = 0,0790 + 0,1130\ \delta C_8 + 0,1130\ \delta C_{10} + 0,1130\ \delta C_{11}$

X $\delta C_{10} = 0,0820 + 0,1010\ \delta C_1 + 0,1010\ \delta C_5 + 0,1010\ \delta C_9$

XI $\delta C_{11} = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_9 + 0,1310\ \delta C_{12}$

XII $\delta C_{12} = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_{11} + 0,1310\ \delta C_{13}$

XIII $\delta C_{13} = 0,0820 + 0,1020\ \delta C_{12} + 0,1020\ \delta C_{14} + 0,1020\ \delta C_{17}$

XIV $\delta C_{14} = 0,0790 + 0,1130\ \delta C_{12} + 0,1130\ \delta C_8 + 0,1130\ \delta C_{15}$

XV $\delta C_{15} = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_{14} + 0,1310\ \delta C_{16}$

XVI $\delta C_{16} = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_{15} + 0,1310\ \delta C_{17}$

XVII $\delta C_{17} = 0,0790 + 0,1130\ \delta C_{13} + 0,1130\ \delta C_{16} + 0,1130\ \delta C_{20}$

XVIII $\delta C_{20} = 0,0920 + 0,1150\ \delta C_{17} + 0,1150\ \delta C_{22}$

XIX $\delta C_{22} = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_{20} + 0,1310\ \delta C_{23}$

XX $\delta C_{23} = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_{22} + 0,1310\ \delta C_{24}$

XXI $\delta C_{24} = 0,0920 + 0,1310\ \delta C_{23} + 0,1310\ \delta C_{25}$

XXII $\delta C_{25} = 0,0930 + 0,1150\ \delta C_{24}$

La résolution de ce système linéaire a été faite grâce au programme de la Compagnie I.B.M. sur ordinateur 360-44. Les paramètres de COULOMB sont portés sur le tableau ci-dessous.

δ	Valeurs	δ	Valeurs	δ	Valeurs	δ	Valeurs
δH_1	0,0499	δC_7	0,1218	δH_{12}	0,0486	δH_{18}	0,0484
δC_1	0,1247	δH_7	0,0487	δC_{15}	0,1244	δC_{21}	0,1282
δH_2	0,0519	δC_8	0,1209	δH_{13}	0,0498	δH_{19}	0,0513
δC_2	0,1298	δH_8	0,0484	δC_{16}	0,1244	δC_{22}	0,1244
δH_3	0,0648	δC_9	0,1208	δH_{14}	0,0498	δH_{20}	0,0498
δC_3	0,1619	δH_9	0,0483	δC_{17}	0,1210	δC_{23}	0,1245
δO	0,4729	δC_{10}	0,1179	δH_{15}	0,0484	δH_{21}	0,0498
δH_4	0,1892	δC_{11}	0,1243	δC_{18}	0,1281	δC_{24}	0,1225
δC_4	0,1272	δH_{10}	0,0497	δH_{16}	0,0512	δH_{22}	0,0490
δH_5	0,0509	δC_{12}	0,1242	δC_{19}	0,1278	δC_{25}	0,1067
δC_5	0,1050	δH_{11}	0,0497	δH_{17}	0,0511	δH_{23}	0,0427
δC_6	0,1053	δC_{13}	0,1195	δC_{20}	0,1209	δC_{26}	0,1260
δH_6	0,0421	δC_{14}	0,1215			δH_{24}	0,0504

Tableau n° XI

Paramètres de COULOMB du Cholestérol

Ces résultats sont figurés en regard des atomes intéressés sur la formule développée du cholestérol (*Fig. 23, p. 85*).

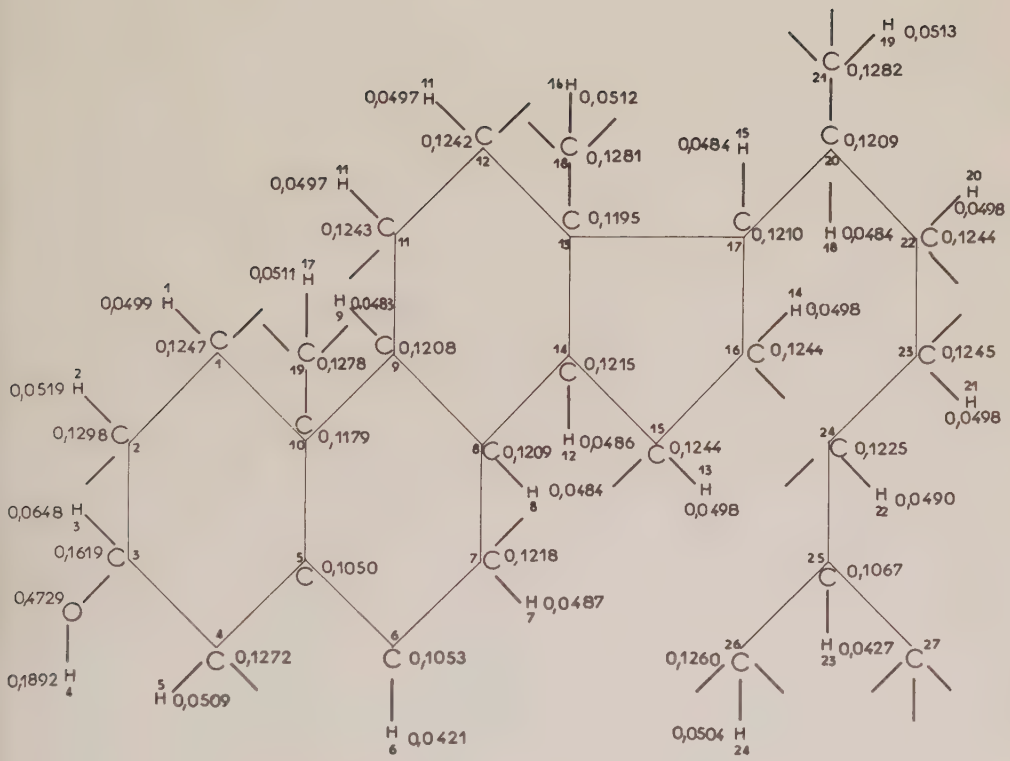


Fig. 23

Diagramme moléculaire des paramètres de COULOMB du cholestérol

b/- POLARITES DE LIAISONS σ

Les paramètres de COULOMB permettent de calculer pour une liaisons A-B quelconque du cholestérol la polarité p_{A-B} comme pour l'iso-octane (*voir p. 76*).

Le tableau suivant de valeurs a été établi.

Liaison	Polarité	Liaison	Polarité	Liaison	Polarité
$C_1 - H_1$	0,0373	$C_{10} - C_1$	0,0034	$C_{19} - H_{17}$	0,0382
$C_1 - C_2$	0,0025	$C_9 - C_{11}$	0,0017	$C_{20} - H_{18}$	0,0361
$C_2 - H_2$	0,0388	$C_9 - H_9$	0,0362	$C_{20} - C_{21}$	0,0036
$C_2 - C_3$	0,0159	$C_{11} - H_{10}$	0,0372	$C_{21} - H_{19}$	0,0384
$C_3 - H_3$	0,0484	$C_{11} - C_{12}$	0,0001	$C_{20} - C_{22}$	0,0017
$C_3 - O$	0,1614	$C_{12} - H_{11}$	0,0371	$C_{22} - H_{20}$	0,0372
$O - H$	0,3005	$C_{12} - C_{13}$	0,0023	$C_{22} - C_{23}$	0,0005
$C_3 - C_4$	0,0172	$C_{13} - C_{14}$	0,0010	$C_{23} - H_{21}$	0,0372
$C_4 - H_5$	0,0380	$C_{14} - H_{12}$	0,0363	$C_{23} - C_{24}$	0,0010
$C_4 - C_5$	0,0111	$C_{14} - C_8$	0,0003	$C_{24} - H_{22}$	0,0366
$C_5 - C_6$	0,0002	$C_{14} - C_{15}$	0,0029	$C_{24} - C_{25}$	0,0078
$C_5 - C_{10}$	0,0064	$C_{15} - H_{13}$	0,0372	$C_{25} - H_{23}$	0,0319
$C_6 - H_6$	0,0315	$C_{15} - C_{16}$	0,0000	$C_{25} - C_{26}$	0,0096
$C_6 - C_7$	0,0081	$C_{16} - H_{14}$	0,0373	$C_{26} - H_{24}$	0,0377
$C_7 - H_7$	0,0364	$C_{16} - C_{17}$	0,0017		
$C_7 - C_8$	0,0005	$C_{17} - C_{13}$	0,0007		
$C_8 - C_9$	0,0001	$C_{17} - H_{15}$	0,0363		
$C_9 - C_{10}$	0,0014	$C_{17} - C_{20}$	0,0001		
$C_{10} - C_{19}$	0,0049	$C_{18} - H_{16}$	0,0383		
$C_8 - H_8$	0,0401	$C_{18} - H_{13}$	0,0043		

Tableau n° XII

Polarités de liaison du cholestérol

Les résultats sont portés en regard des liaisons σ correspondantes sur la formule développée du cholestérol (*Fig. 24*).

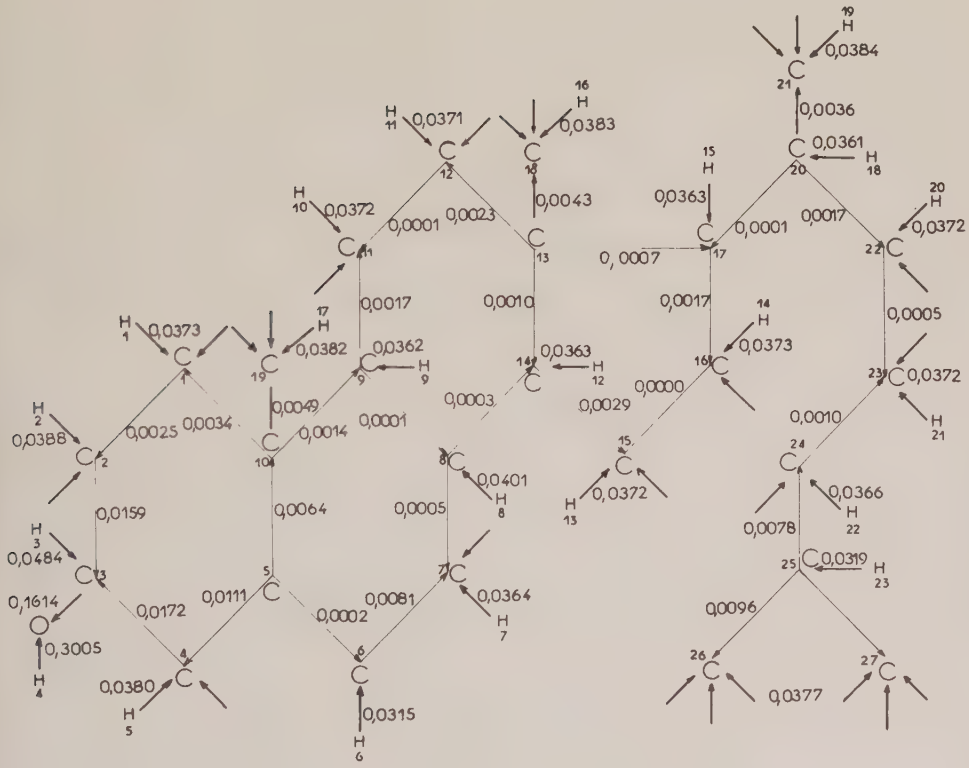


Fig. 24

Diagramme moléculaire des polarités de liaisons σ du cholestérol

c/- CHARGES NETTES σ DES ATOMES

Elles résultent du bilan algébrique des polarités de liaisons σ. Les résultats sont rassemblés sur le tableau ci-dessous.

Atome	Charge	Atome	Charge	Atome	Charge	Atome	Charge
H_1	+ 0,0373	C_7	+ 0,0450	H_{12}	+ 0,0363	C_{21}	- 0,1188
C_1	- 0,0755	H_7	+ 0,0364	C_{15}	- 0,0773	H_{19}	+ 0,0384
H_2	+ 0,0388	C_8	- 0,0394	H_{13}	+ 0,0372	C_{22}	- 0,0760
C_2	- 0,0642	H_8	+ 0,0401	C_{16}	- 0,0763	H_{20}	+ 0,0372
H_3	+ 0,0484	C_9	- 0,0358	H_{14}	+ 0,0373	C_{23}	- 0,0755
C_3	+ 0,0799	H_9	+ 0,0362	C_{17}	- 0,0371	H_{21}	+ 0,0372
O	- 0,4619	C_{10}	+ 0,0033	H_{15}	+ 0,0363	C_{24}	- 0,0802
H_4	+ 0,3005	C_{11}	- 0,0762	C_{18}	- 0,1192	H_{22}	+ 0,0367
C_4	- 0,0699	C_{12}	- 0,0764	H_{16}	+ 0,0383	C_{25}	- 0,0049
H_5	+ 0,0380	H_{10}	+ 0,0372	C_{19}	- 0,1195	H_{23}	+ 0,0319
C_5	+ 0,0177	H_{11}	+ 0,0371	H_{17}	+ 0,0382	C_{26}	- 0,1230
C_6	- 0,0236	C_{13}	+ 0,0083	C_{20}	- 0,0307	H_{24}	+ 0,0377
H_6	+ 0,0315	C_{14}	- 0,0347	H_{18}	+ 0,0361		

Tableau n° XIII

Charges nettes des atomes du cholestérol

Les charges sont figurées en regard des atomes de la formule développée (*Fig. 25, p. 89*).

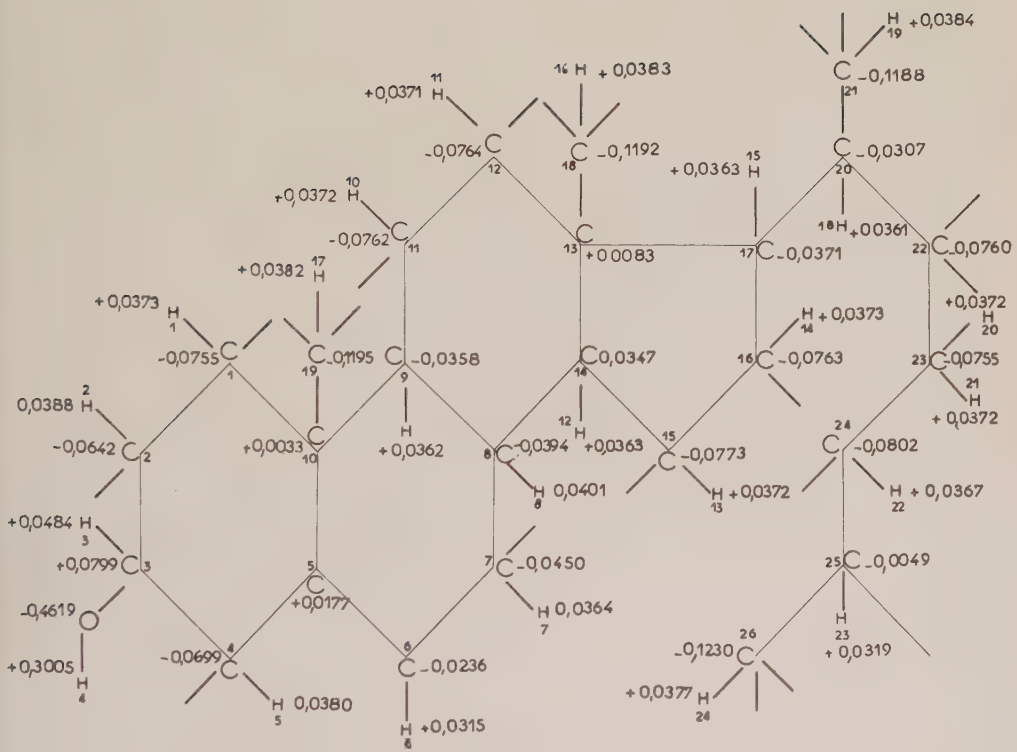


Fig. 25

Diagramme moléculaire des charges atomiques nettes du cholestérol

d/- ETUDE DE LA LIAISON π ENTRE LES CARBONES 5 et 6

Dans l'approximation des L.C.A.O. les deux électrons de valence π se localisent sur une orbitale, dont la fonction ϕ_π est une combinaison linéaire de ϕ_5 et ϕ_6, représentant respectivement les orbitales atomiques 2p des carbones 5 et 6.

$$\phi_\pi = c_5 \phi_5 + c_6 \phi_6$$

Nous ne tenons pas compte des corrélations électroniques avec la liaison σ $(C_5 - C_6)$.

La fonction ϕ_π est normée ; en négligeant l'intégrale de recouvrement

$$S = \int \phi_5 \phi_6 \, d\tau$$

nous aurons : $c_5^2 + c_6^2 = 1$

L'Hamiltonien de la liaison π possède, dans l'approximation hydrogénoïde, la structure analytique définie *page 34*. Selon le théorème des variations, il faut que la différence :

$$N = \int \phi_\pi \tilde{\mathcal{H}}_\pi \phi_\pi \, d\tau - W_\pi \int \phi_\pi^2 d\tau$$

soit minimale par rapport aux paramètres variationnels c_5 et c_6.

Posons :

$\int \phi_5 \tilde{\mathcal{H}}_\pi \phi_5 d\tau = \int \phi_6 \tilde{\mathcal{H}}_\pi \phi_6 d\tau = \alpha$, intégrale de COULOMB, introduite par HÜCKEL, et :

$\int \phi_5 \tilde{\mathcal{H}}_\pi \phi_5 d\tau = \int \phi_6 \tilde{\mathcal{H}}_\pi \phi_6 d\tau = \beta$; intégrale de résonance $\beta < 0$.

Pour que l'expression N soit minimale, il faut que :

$$\frac{\delta W}{\delta c_5} = (\alpha - W_\pi)\, c_5 + \beta\, c_6 = 0$$

$$\frac{\delta W}{\delta c_6} = \beta\, c_5 + (\alpha - W_\pi)\, c_6 = 0$$

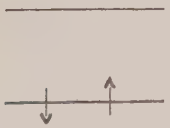
Ce système de KRAMER n'a de solutions non toutes nulles que si le déterminant est nul.

$$D.P. = \begin{vmatrix} \alpha - W_\pi & \beta \\ \beta & \alpha - W_\pi \end{vmatrix} = 0$$

D'où l'équation séculaire :

$$W_\pi^2 - 2\alpha W_\pi + (\alpha^2 - \beta^2) = 0$$

En prenant α, base de comparaison, égale à zéro, nous trouvons comme solutions deux valeurs de l'énergie avec les fonctions d'onde normées associées



$$W_\pi^{(1)} = -\beta \quad ; \quad \phi_\pi^{(2)} = \frac{1}{\sqrt{2}} (\phi_5 - \phi_6)$$

$$W_\pi^{(2)} = +\beta \quad ; \quad \phi_\pi^{(1)} = \frac{1}{\sqrt{2}} (\phi_5 + \phi_6)$$

A l'état fondamental de la liaison π, les deux électrons se trouvent au niveau inférieur avec des spins antiparallèles.

Les charges effectives, prises par les carbones 5 et 6 du fait qu'ils sont engagés dans la liaison π, sont :

$$q_{C_5}^{(C_6)} = -\, q_{C_6}^{(C_5)} = c_6^2 - c_5^2 = 0$$

L'existence de la liaison π ne met en jeu sur l'un ou l'autre atome partenaire aucun excédent ou déficit de charge.

3/- ETUDE DE L'EPOXYCHOLESTEROL

a/- PARAMETRES DE COULOMB

Nous évaluons les paramètres de COULOMB δC, δH, δO relatifs aux carbones, hydrogènes, oxygènes de la molécule, qui ont des environnements distincts ; ils sont donnés par la relation (p. 67 - VIII) en fonction des paramètres de DEL RE δ°, γ, ε. Le système d'équations linéaires, obtenu en tenant compte de la numérotation indiquée sur la formule développée (Fig. 24), est analogue à celui du cholestérol (voir p. 80). Seules diffèrent les expressions concernant les atomes engagés dans le pont oxydique.

XI $\delta C_5 = \delta°C + \gamma_{C-C}\ \delta C_4 + \gamma_{C-C}\ \delta C_{10} + \gamma_{C-C}\ \delta C_6 + \gamma_{C-O_{II}}\ \delta O_I$

XII $\delta O_{II} = \delta°O + \gamma_{O_{II}-C}\ \delta C_5 + \gamma_{O_{II}-C}\ \delta C_6$

XIII $\delta C_6 = \delta°C + \gamma_{C-O_{II}}\ \delta O_{II} + \gamma_{C-C}\ \delta C_5 + \gamma_{C-H}\ \delta H_6 + \gamma_{C-C}\ \delta C_7$

Les paramètres de DEL RE sont remplacés par leurs valeurs (p. 69 - Tableau V) ; les δH et δO s'éliminent ; il reste 21 équations avec 21 inconnues indépendantes. Ne se distinguent de celles écrites pour le cholestérol que les équations suivantes :

V $\delta C_5 = 0,1110 + 0,1010\ \delta C_4 + 0,1010\ \delta C_{10} + 0,1111\ \delta C_6$

VI $\delta C_6 = 0,1260 + 0,1260\ \delta C_5 + 0,1150\ \delta C_7$

La résolution a été faite sur ordinateur 360-44 de la Société I.B.M.

Les résultats sont portés sur le tableau ci-après :

δ	Valeur	δ	Valeur	δ	Valeur	δ	Valeur
δH_1	0,0502	δH_6	0,0642	δC_{14}	0,1196	δH_{18}	0,0483
δC_1	0,1254	δC_7	0,1293	δH_{12}	0,0478	δC_{21}	0,1282
δH_2	0,0520	δH_7	0,0517	δC_{15}	0,1241	δH_{19}	0,0513
δC_2	0,1300	δC_8	0,1216	δH_{13}	0,0496	δC_{22}	0,1243
δH_3	0,0651	δH_8	0,0486	δC_{16}	0,1241	δH_{20}	0,0497
δC_3	0,1627	δC_9	0,1215	δH_{16}	0,0496	δC_{23}	0,1245
δO_1	0,4730	δH_9	0,0486	δC_{17}	0,1195	δH_{21}	0,0498
δH_4	0,1892	δC_{10}	0,1235	δH_{15}	0,0478	δC_{24}	0,1225
δC_4	0,1336	δC_{11}	0,1242	δC_{18}	0,1393	δH_{22}	0,0490
δH_5	0,0534	δH_{10}	0,0497	δH_{16}	0,0437	δC_{25}	0,1067
δC_5	0,1548	δC_{12}	0,1225	δC_{19}	0,1287	δH_{23}	0,0427
δO_{II}	0,4315	δH_{11}	0,0490	δH_{17}	0,0515	δC_{26}	0,1260
δC_6	0,1604	δC_{13}	0,1069	δC_{20}	0,1207	δH_{24}	0,0504

Tableau n° XIV

Paramètres de COULOMB des atomes de l'époxycholestérol

Ces valeurs sont indiquées sur la formule développée (*Fig. 26, p. 94*)en regard des atomes intéressés.

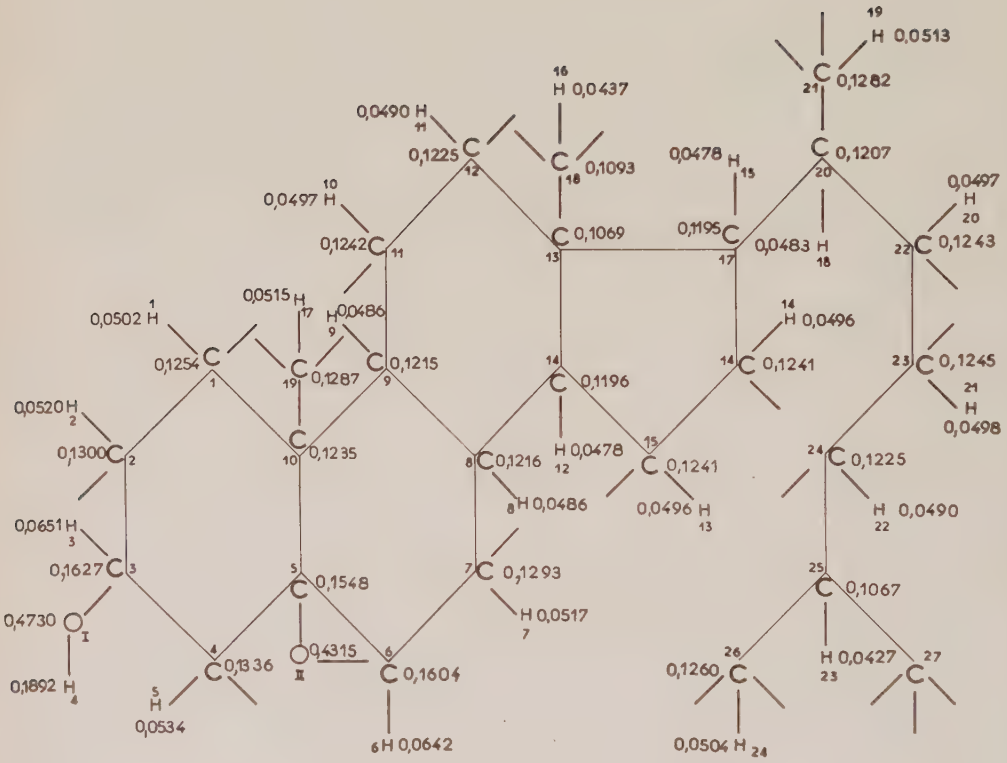


Fig. 26

Diagramme moléculaire des paramètres de COULOMB de l'époxycholestérol

b/- POLARITES DE LIAISONS

Elles sont déterminées à partir des paramètres de *COULOMB* en appliquant la relation *p. 67, VIII* et rassemblées sur le tableau suivant

Liaison	Polarité	Liaison	Polarité	Liaison	Polarité
C_1- H_1	0,0375	C_9 - H_9	0,0363	C_{16}- C_{17}	0,0023
C_1- C_2	0,0023	C_9 - C_{11}	0,0013	C_{17}- H_{15}	0,0357
C_2- H_2	0,0389	C_9 - C_{10}	0,0010	C_{17}- C_{13}	0,0063
C_2- C_3	0,0162	C_{10}- C_1	0,0026	C_{18}- H_{16}	0,0327
C_3- D_1	0,1610	C_{10}- C_5	0,0174	C_{19}- H_{17}	0,0385
O_1- H	0,3003	C_{11}- H_{10}	0,0371	C_{20}- H_{18}	0,0361
C_3- C_4	0,0145	C_{11}- C_{12}	0,0008	C_{20}- C_{21}	0,0037
C_4- H_5	0,0401	C_{12}- H_{11}	0,0366	C_{20}- C_{22}	0,0018
C_4- C_5	0,0106	C_{12}- C_{13}	0,0077	C_{21}- H_{19}	0,0383
C_5- O_{II}	0,1426	C_{13}- C_{18}	0,0012	C_{22}- H_{20}	0,0372
C_5- C_6	0,0028	C_{13}- C_{14}	0,0063	C_{22}- C_{23}	0,0001
C_6- O_{II}	0,1426	C_{14}- C_8	0,0010	C_{23}- H_{21}	0,0372
C_6- H_6	0,0486	C_{14}- H_{12}	0,0358	C_{23}- C_{24}	0,0009
C_6- C_7	0,0155	C_{14}- C_{15}	0,0022	C_{24}- H_{22}	0,0366
C_7- H_7	0,0387	C_{15}- H_{13}	0,0371	C_{24}- C_{25}	0,0079
C_7- C_8	0,0038	C_{15}- C_{16}	0,0000	C_{25}- H_{23}	0,0319
C_8- H_8	0,0364	C_{16}- H_{14}	0,0371	C_{25}- C_{26}	0,0096
C_8- C_9	0,0001	C_{10}- C_{19}	0,0026	C_{26}- H_{24}	0,0377

Tableau n° XV

Polarités de liaisons de l'époxycholestérol

Les polarités sont figurées sur la formule développée de l'époxycholestérol dans le sens des moments.

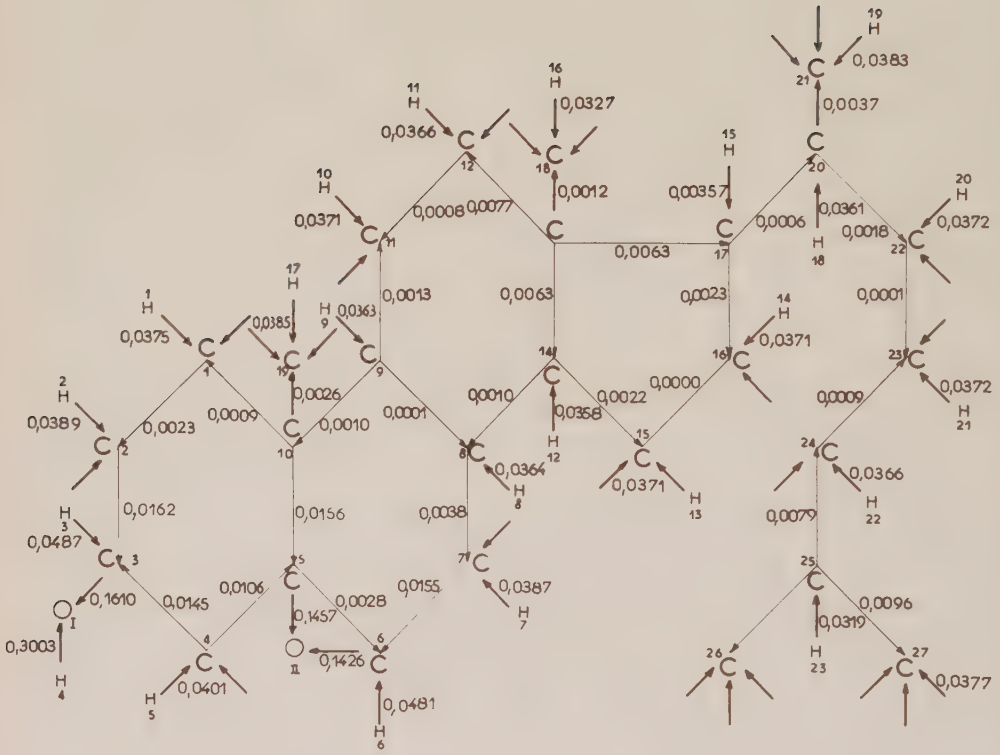


Fig. 27

Diagramme moléculaire des polarités de liaison de l'époxycholestérol

c/- CHARGES NETTES DE L'EPOXYCHOLESTEROL

Le bilan algébrique des charges effectives pour chaque atome donnera sa charge nette ; d'où le tableau des résultats.

Atome	Charge	Atome	Charge	Atome	Charge	Atome	Charge
H_1	+ 0,0375	Q_{H_6}	+ 0,0486	C_{14}	- 0,0389	H_{18}	+ 0,0361
C_1	- 0,0376	Q_{C_7}	- 0,0657	H_{12}	- 0,0358	C_{21}	- 0,1186
H_2	+ 0,0389	H_7	+ 0,0387	C_{15}	- 0,0764	H_{19}	+ 0,0383
C_2	- 0,0639	C_8	- 0,337	H_{13}	+ 0,0371	C_{22}	- 0,0761
H_3	+ 0,0487	H_8	+ 0,0364	C_{16}	- 0,0765	H_{20}	+ 0,0372
Q_{C_3}	+ 0,0815	C_9	- 0,0339	H_{14}	+ 0,0371	C_{23}	- 0,0755
O_1	- 0,4613	H_9	+ 0,0363	C_{17}	- 0,0391	H_{21}	+ 0,0372
H_4	+ 0,3003	$Q_{C_{10}}$	+ 0,0198	H_{15}	+ 0,0357	C_{24}	- 0,0802
Q_{C_4}	- 0,0551	C_{11}	- 0,0763	C_{18}	- 0,0993	H_{22}	+ 0,0366
Q_{H_5}	+ 0,0401	H_{10}	+ 0,0371	H_{16}	+ 0,0327	C_{25}	- 0,0048
Q_{C_5}	+ 0,1222	C_{12}	- 0,0801	C_{19}	- 0,1181	H_{23}	+ 0,0319
$Q_{O_{II}}$	- 0,2882	H_{11}	+ 0,0366	H_{17}	+ 0,0385	C_{26}	- 0,1227
Q_{C_6}	+ 0,0757	C_{13}	+ 0,0215	C_{20}	- 0,0312	H_{24}	+ 0,0377

Tableau n° XVI

Charges nettes de l'époxycholestérol

Ces valeurs sont figurées sur la formule développée de l'époxycholestérol en regard des atomes intéressés.

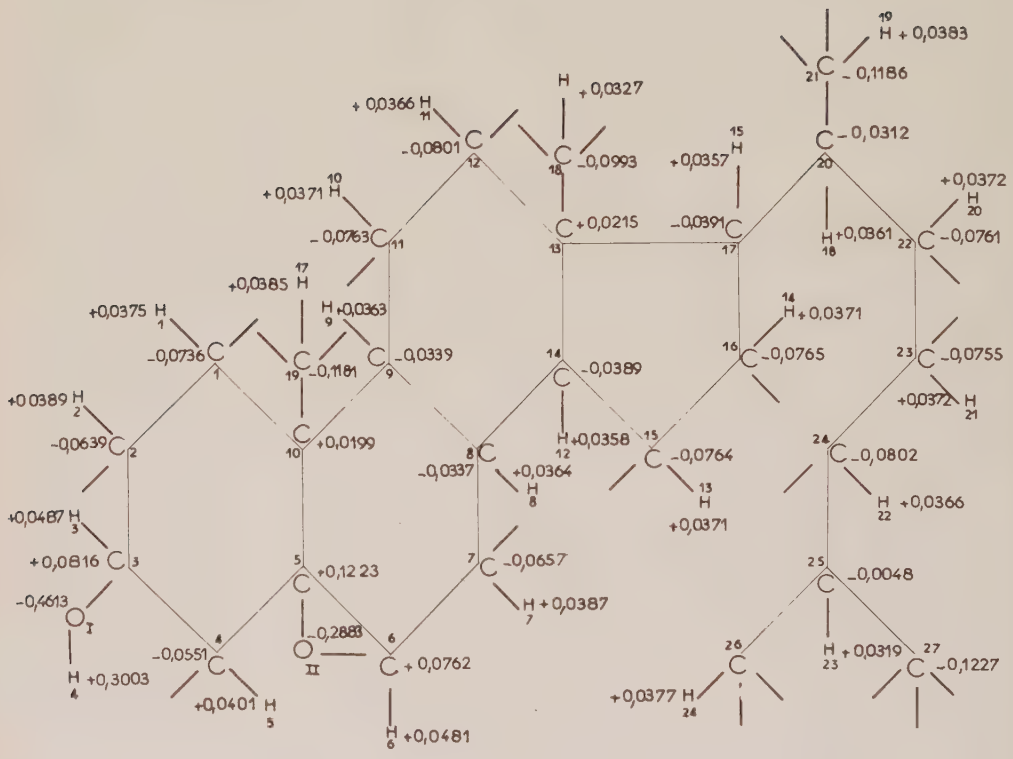


Fig. 28

Diagramme moléculaire des charges nettes atomiques de l'époxycholestérol

4/- ETUDE DU 7 DEHYDRO-CHOLESTEROL

Cette molécule se distingue du cholestérol par l'existence de deux doubles liaisons conjuguées en 5-6, 7-8. Désignons par ϕ_5, ϕ_6, ϕ_7, ϕ_8 les fonctions des orbitales atomiques 2p relatives aux carbones 5, 6, 7, 8. Les lobes qui se recouvrent ont des axes de symétrie parallèles entre eux, puisque perpendiculaires au plan commun des liaisons σ ; ces dernières résultent d'une hybridation trigonale sp^2 des carbones. Les électrons π se délocalisent, la liaison C_6-C_7 prendra un certain caractère π aux détriments de ses deux voisines 5-6 et 7-8. Les corrélations électroniques entre liaisons σ et π sont négligées en première approximation.

a/- ETUDE DES LIAISONS σ

Le système linéaire, qui donne les paramètres de COULOMB, est analogue à celui du cholestérol, sauf pour les équations suivantes :

XIV $\delta C_7 = \delta^\circ C + \gamma_{C-C}\ \delta C_6 + \gamma_{C-C}\ \delta C_8 + \gamma_{C-H}\ \delta H_7$

XV $\delta H_7 = \delta^\circ H + \gamma_{H-C}\ \delta C_7$

XVI $\delta C_8 = \delta^\circ C + \gamma_{C-C}\ \delta C_7 + \gamma_{C-C}\ \delta C_9 + \gamma_{C-C}\ \delta C_{14}$

Les paramètres de DEL RE sont remplacés par leurs valeurs. Après élimination des H et O, le système obtenu ne diffère de celui du cholestérol que par les équations :

VII $\delta C_7 = 0{,}0790 + 0{,}1130\ \delta C_6 + 0{,}1130\ \delta C_8$

VIII $\delta C_8 = 0{,}0790 + 0{,}1000\ \delta C_7 + 0{,}1000\ \delta C_9 + 0{,}1000\ \delta C_{14}$

b/- ETUDE DU SYSTEME π

α)- Niveaux d'énergie et fonctions d'onde associées

Dans l'approximation des L.C.A.O., définie page 37, nous décrirons l'orbitale délocalisée, pilotant un électron sur l'ensemble du système C_5— C_6— C_7— C_8 par la fonction d'onde ϕ_π, réelle et normée :

$$\phi_\pi = c_5\,\phi_5 + c_6\,\phi_6 + c_7\,\phi_7 + c_8\,\phi_8$$

c_5, c_6, c_7, c_8 : coefficients réels.

L'opérateur Hamiltonien, relatif à une particule, s'écrit en négligeant les interactions électroniques :

$$\tilde{\mathcal{H}}_\pi = -\frac{h^2}{8\pi^2 m} - \frac{Z_5^* e^2}{r_5} - \frac{Z_6^* e^2}{r_6} - \frac{Z_7^* e^2}{r_7} - \frac{Z_8^* e^2}{r_8}$$

$\tilde{\mathcal{H}}_\pi$ est l'opérateur Laplacien précédemment défini.

Les quatre derniers termes de $\tilde{\mathcal{H}}_\pi$ représentent les potentiels attractifs des charges nucléaires Z_5^*, Z_6^*, Z_7^*, Z_8 sur un électron π quelconque.

L'expression analytique de $\tilde{\mathcal{H}}_\pi$ ne permet pas une résolution rigoureuse de l'équation de *SCHRÖDINGER* :

$$\tilde{\mathcal{H}}_\pi\,\phi_\pi = W_\pi\,\phi_\pi$$

Grâce au théorème des variations, énergies et fonctions d'onde convenables seront déterminées en minimant par rapport aux coefficients variationnels l'expression :

$$N = \int \phi_\pi \tilde{\mathcal{H}}_\pi\,\phi_\pi\,d\tau - W_\pi \int \phi_\pi^2\,d\tau$$

N est développée avec les approximations de *HÜCKEL (61,62)* ; les intégrales de recouvrement sont négligées ; toutes les intégrales coulombiennes sont prises égales à α ; pour les intégrales de résonance :

$$\int \phi_5 \tilde{\mathcal{H}}_\pi\,\phi_6\,d\tau = H_{5-6} = H_{6-5} = H_{7-8} = H_{7-8} = \beta$$

$$H_{6-7} = H_{7-6} = \varepsilon\,\beta$$

$$H_{6-8} = H_{8-6} = H_{5-7} = H_{7-5} = 0$$

ε est un paramètre défini semi-empiriquement par la relation |*voir JULG (74)*|:

$$\varepsilon = \frac{\exp.\ (6{,}785 - 5{,}075\ d_{6-7})}{\exp.\ (6{,}785 - 5{,}075\ d_{5-6})}$$

d_{6-7}, longueur de la liaison 6-7 = 1,47 Å

d_{5-6}, longueur de la liaison 5-6 = 1,34 Å ; d'où : $\varepsilon = 0{,}52$

d_{7-8}, longueur de la liaison 7-8

Le développement de N avec les approximations de HÜCKEL conduit à l'équation :

$$N = (\alpha - W_\pi)c_5^2 + (\alpha - W_\pi)\,c_6^2 + (\alpha - W_\pi)c_7^2 + (\alpha - W_\pi)c_8^2 + 2\beta c_5 c_6$$

$$+ 2\varepsilon\beta c_6 c_7 + 2\beta c_7 c_8 = 0$$

Les conditions de minimum conduisent au système linéaire :

$$\frac{\delta N}{\delta c_5} = (\alpha - W_\pi)c_5 + \beta\, c_6 = 0$$

$$\frac{\delta N}{\delta c_6} = \beta\, c_5 + (\alpha - W_\pi)c_6 + \varepsilon\beta c_7 = 0$$

$$\frac{\delta N}{\delta c_7} = \varepsilon\beta c_6 + (\alpha - W_\pi)c_7 + \beta\, c_8 = 0$$

$$\frac{\delta N}{\delta c_8} = \beta\, c_7 + (\alpha - W_\pi)c_8 = 0$$

Pour avoir des solutions non toutes nulles, il faut et il suffit que le déterminant principal soit nul ; en posant $\frac{\alpha - W_\pi}{\beta} = x$ nous arrivons à une équation séculaire du 4° degré en x

$$D.P. = \begin{vmatrix} x & 1 & 0 & 0 \\ 1 & x & 0,52 & 0 \\ 0 & 0,52 & x & 1 \\ 0 & 0 & 1 & x \end{vmatrix} = x^4 - 2,27\, x^2 + 1 = 0$$

Les quatre racines sont réelles et distinctes ; d'où quatre niveaux d'énergie W_π. A chaque palier correspondra une et une seule fonction d'onde, qui sera normée. Avec α, base commune de comparaison égale à 0 et en unités β ($\beta < 0$), nous aurons l'ensemble suivant de solutions.

$$W_\pi^{(3)} = -1,2933 ; \phi_\pi^{(3)} = 0,4320\ \phi_5 - 0,5590\ (\phi_6 - \phi_7) - 0,4320\ \phi_8$$

$$W_\pi^{(2)} = -0,7733 ; \phi_\pi^{(2)} = 0,5590\ \phi_5 - 0,4320\ (\phi_6 + \phi_7) + 0,5590\ \phi_8$$

$$W_\pi^{(1)} = +0,7733 ; \phi_\pi^{(1)} = 0,5590\ \phi_5 + 0,4320\ (\phi_6 - \phi_7) - 0,5590\ \phi_8$$

$$W_\pi^{(0)} = +1,2933 ; \phi_\pi^{(0)} = 0,4320\ \phi_5 + 0,5590\ (\phi_6 - \phi_7) + 0,4320\ \phi_8$$

A l'état fondamental les quatre électrons π occupent les deux paliers inférieurs à raison d'un couple à spins antiparallèles par étage.

β)- Grandeurs électrostatiques rattachées au système π

L'orbitale de fonction $\phi_\pi^{(0)}$ donne pour l'un quelconque des deux électrons qu'elle pilote des probabilités de délocalisation correspondant aux charges effectives :

$$q_{o_{C_5}}^{(C_6)} = - q_{o_{C_6}}^{(C_5)} = q_{o_{C_7}}^{(C_8)} = - q_{o_{C_8}}^{(C_7)} = + 0,1259$$

$$q_{o_{C_6}}^{(C_7)} = - q_{o_{C_7}}^{(C_6)} = 0$$

De même pour $\phi_\pi^{(1)}$ nous aurons :

$$q_{1_{C_5}}^{(C_6)} = - q_{1_{C_6}}^{(C_5)} = q_{1_{C_7}}^{(C_8)} = - q_{1_{C_8}}^{(C_7)} = - 0,1259$$

$$q_{1_{C_6}}^{(C_7)} = - q_{1_{C_7}}^{(C_8)} = 0$$

Les délocalisations sur les orbitales $\phi_\pi^{(0)}$ et $\phi_\pi^{(1)}$ se compensent. Les charges effectives et nettes, dues aux liaisons π, sont nulles.

c/- BILAN

α)- Paramètres de *COULOMB* du 7 déhydro-cholestérol

Les résultats sont rassemblés sur le tableau ci-dessous.

δ	Valeur	δ	Valeur	δ	Valeur	δ	Valeur
δH_1	0,0498	δH_6	0,0412	δH_{11}	0,0471	δC_{21}	0,1282
δC_1	0,1246	δC_7	0,1018	δC_{15}	0,1239	δH_{18}	0,0513
δH_2	0,0519	δH_7	0,0407	δC_{16}	0,1243	δC_{22}	0,1244
δC_2	0,1298	δC_8	0,0935	δH_{13}	0,0497	δH_{19}	0,0498
δH_3	0,0648	δC_9	0,1176	δC_{17}	0,1209	δC_{23}	0,1245
δC_3	0,1619	δC_{10}	0,0935	δH_{14}	0,0512	δH_{20}	0,0498
δO	0,4729	δC_{11}	0,1239	δC_{18}	0,1279	δC_{24}	0,1225
δH_4	0,1892	δH_9	0,0496	δH_{15}	0,0512	δH_{21}	0,0490
δC_4	0,1271	δC_{12}	0,1240	δC_{19}	0,1278	δC_{25}	0,1067
δH_5	0,0508	δH_{10}	0,0496	δH_{16}	0,0511	δH_{22}	0,0427
δC_5	0,1047	δC_{13}	0,1191	δC_{20}	0,1209	δC_{26}	0,1260
δC_6	0,1030	δC_{14}	0,1178	δH_{17}	0,0484	δH_{23}	0,0504

Tableau n° XVII

Paramètres de COULOMB du 7 déhydro-cholestérol

Ces valeurs sont figurées sur la formule développée en regard des atomes intéressés.

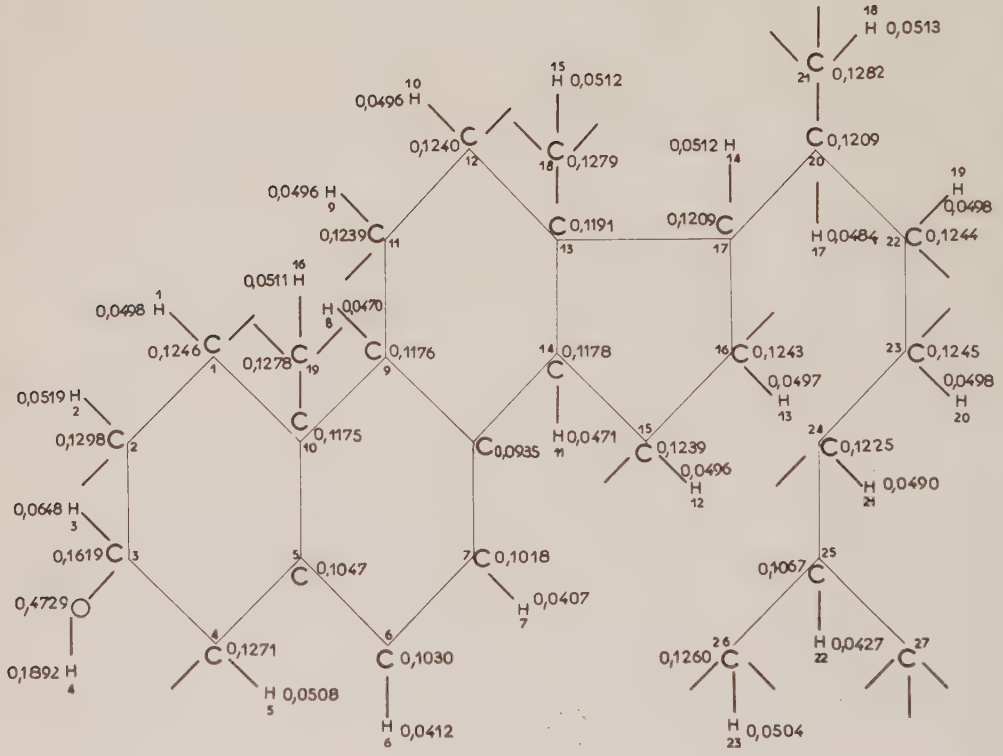


Fig. 29

Diagramme moléculaire des paramètres de COULOMB du 7 déhydro-cholestérol

β)- Polarités de liaisons du 7 déhydro-cholestérol

Les valeurs calculées sont données sur le tableau suivant.

Liaison	Polarité	Liaison	Polarité	Liaison	Polarité
$C_1 - H_1$	0,0373	$C_8 - C_9$	0,0120	$C_{17} - C_{13}$	0,0009
$C_1 - C_2$	0,0026	$C_9 - C_{10}$	0,0001	$C_{17} - H_{14}$	0,0362
$C_2 - H_2$	0,0038	$C_9 - H_8$	0,0352	$C_{17} - C_{20}$	0,0000
$C_2 - C_3$	0,0159	$C_9 - C_{11}$	0,0031	$C_{20} - H_{17}$	0,0361
$C_3 - H_3$	0,0484	$C_{11} - H_9$	0,0370	$C_{21} - H_{18}$	0,0383
$C_3 - O$	0,1536	$C_{11} - C_{12}$	0,0001	$C_{20} - C_{22}$	0,0017
$O - H$	0,3001	$C_{12} - H_{10}$	0,0371	$C_{22} - H_{19}$	0,0372
$C_3 - C_4$	0,0173	$C_{12} - C_{13}$	0,0024	$C_{22} - C_{23}$	0,0001
$C_4 - H_5$	0,0380	$C_{13} - C_{14}$	0,0006	$C_{23} - C_{24}$	0,0010
$C_4 - C_5$	0,0112	$C_{13} - C_{18}$	0,0044	$C_{23} - H_{20}$	0,0372
$C_5 - C_6$	0,0007	$C_{14} - C_{15}$	0,0039	$C_{24} - C_{25}$	0,0079
$C_5 - C_{10}$	0,0064	$C_{14} - H_{11}$	0,0352	$C_{24} - H_{21}$	0,0366
$C_6 - H_6$	0,0308	$C_{15} - H_{12}$	0,0370	$C_{24} - C_{25}$	0,0079
$C_6 - C_7$	0,0006	$C_{15} - C_{16}$	0,0002	$C_{25} - H_{22}$	0,0319
$C_7 - H_7$	0,0304	$C_{16} - H_{13}$	0,0372	$C_{25} - C_{26}$	0,0096
$C_7 - C_8$	0,0041	$C_{16} - C_{17}$	0,0034	$C_{26} - H_{23}$	0,0377

Tableau n° XVIII

Polarités de liaisons du 7 déhydro-cholestérol

Les valeurs sont portées sur la formule développée en regard des liaisons, orientées dans le sens des moments.

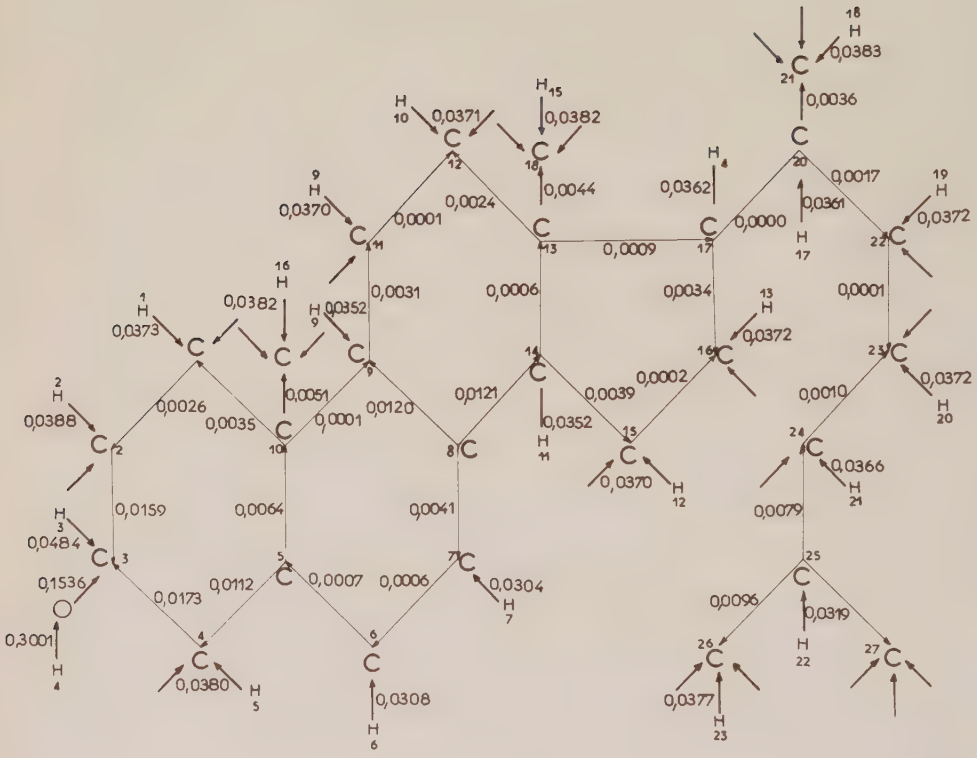


Fig. 30

Diagramme moléculaire des polarités de liaison du 7 déhydro-cholestérol

γ)- Charges nettes du 7 déhydro-cholestérol

Le bilan algébrique des charges effectives fournit les charges nettes des atomes qui sont portées sur le tableau ci-dessous.

Atome	Charge	Atome	Charge	Atome	Charge	Atome	Charge
Q_{H_1}	+ 0,0373	H_6	+ 0,0308	C_{14}	- 0,0428	C_{20}	- 0,0308
C_1	- 0,0755	C_7	- 0,0339	H_{11}	+ 0,0352	H_{17}	+ 0,0361
H_2	+ 0,0388	H_7	+ 0,0304	C_{15}	- 0,0777	C_{21}	- 0,1185
C_2	- 0,0645	C_8	+ 0,0282	H_{12}	+ 0,0370	H_{18}	+ 0,0383
H_3	+ 0,0485	C_9	- 0,0446	C_{16}	- 0,0782	C_{22}	- 0,0760
C_3	+ 0,0720	H_9	+ 0,0352	H_{13}	+ 0,0372	H_{19}	+ 0,0372
O	- 0,4537	C_{10}	+ 0,0022	C_{17}	- 0,0337	C_{23}	- 0,0755
H_4	+ 0,3001	C_{11}	- 0,0770	H_{14}	+ 0,0362	H_{20}	+ 0,0372
C_4	- 0,0699	H_9	+ 0,0370	C_{18}	- 0,1190	C_{24}	- 0,0455
H_5	+ 0,0380	C_{12}	- 0,0766	H_{15}	+ 0,0382	H_{21}	+ 0,0366
C_5	+ 0,0169	H_{10}	+ 0,0371	C_{19}	- 0,1197	C_{25}	- 0,0048
C_6	- 0,0307	C_{13}	+ 0,0071	H_{16}	+ 0,0382	H_{22}	+ 0,0319
						C_{26}	- 0,1227
						H_{23}	+ 0,0377

Tableau n° XIX

Charges nettes du 7 déhydro-cholestérol

Ces résultats sont figurés en regard des atomes de la formule développée.

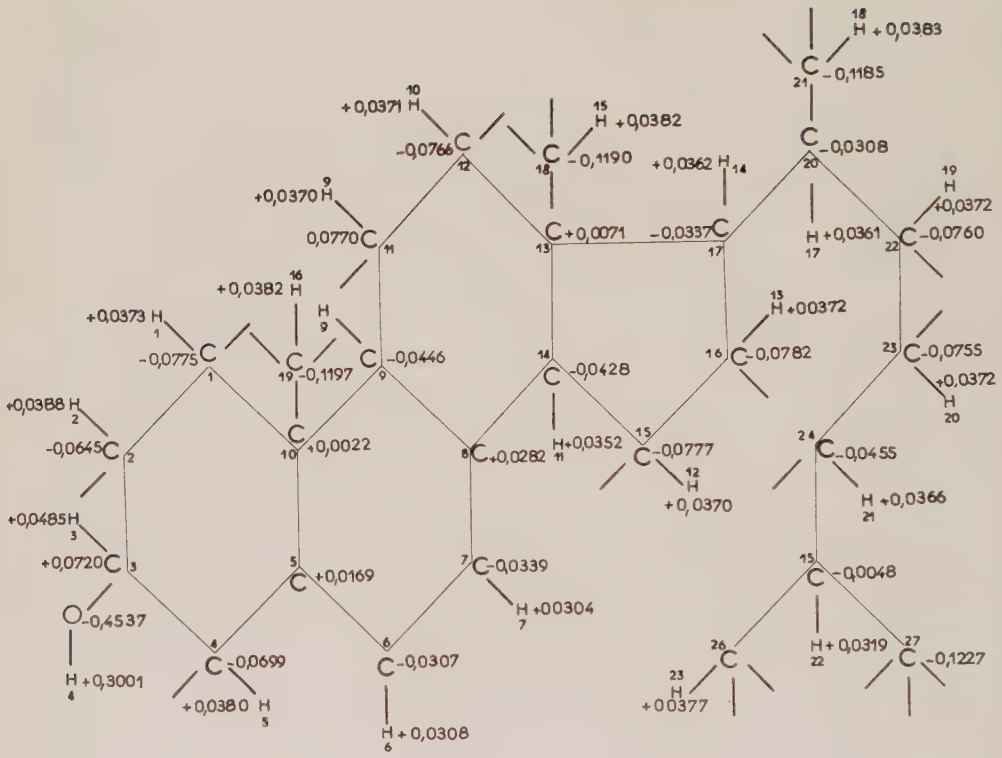


Fig. 31

Diagramme moléculaire des charges atomiques nettes du 7 déhydro-cholestérol

B/- DISCUSSION DES RESULTATS

1/- *POLARITES DE LIAISON*

Comparons les polarités de liaison des molécules étudiées.

a/- LIAISONS POLAIRES C_{sp^3} - O et O - H

Les polarités correspondant aux trois stérols sont relevées sur le tableau-ci-dessous.

Polarités de liaison	Cholestérol	Epoxy-Cholestérol	Déhydro-Cholestérol
P_{C_3-O}	*0,1610*	*0,1610*	*0,1536*
P_{C_5-O}		*0,1423*	
P_{C_6-O}		*0,1409*	
P_{O-H}	*0,3005*	*0,3003*	*0,3001*

Tableau n° XX

Comparaison des liaisons polaires des trois stérols

Le tableau indique des valeurs appréciables et peu différentes d'un stérol à l'autre pour la liaison O - H.

La polarité de C_3 - O est pratiquement la même pour cholestérol et époxycholestérol ; elle est plus faible pour le 7 déhydro-cholestérol ; l'écart absolu est de *0,01* u.a, l'écart relatif du dixième. Les effets des modifications structurales d'un stérol à l'autre sont très amortis.

b/- *LIAISONS du cycle* $C_{sp^3} - C_{sp^3}$ et $C_{sp^2} - C_{sp^2}$

La méthode de calcul utilisée différencie les unes des autres toutes les liaisons C - C du cycle. Le tableau ci-dessous indique les plus fortes valeurs notées sur les trois stérols.

Cholestérol	Epoxycholestérol	Déhydro-cholestérol
$p_{C_2 - C_3} = 0,0159$	$p_{C_2 - C_3} = 0,0162$	$p_{C_2 - C_3} = 0,0159$
$p_{C_3 - C_4} = 0,0141$	$p_{C_5 - C_{10}} = 0,0174$	$p_{C_3 - C_4} = 0,0173$
$p_{C_4 - C_5} = 0,0121$	$p_{C_6 - C_7} = 0,0159$	$p_{C_4 - C_5} = 0,0112$

Tableau n° XXI

Polarités comparées des liaisons C - C du cycle

L'examen du tableau montre que les chiffres sont dans l'ensemble très faibles. Les valeurs maximales correspondent aux liaisons immédiatement voisines de l'oxygène ; les approximations de *DEL RE* rendent compte de l'électronégativité de cet hétéro-atome, qui exerce un effet inductif puissant sur son entourage.

D'un stérol à l'autre, les variations du sens des moments de liaisons sont indiquées ci-après.

Liaisons	Cholestérol	Epoxy-Cholestérol	Déhydro-Cholestérol
C_4 - C_5	←	→	←
C_5 - C_{10}	→	←	→
C_5 - C_6	→	→	←
C_6 - C_7	→	←	←
C_8 - C_9	←	←	→
C_9 - C_{10}	←	→	←
C_8 - C_{14}	→	←	→
C_{11} - C_{12}	←	←	→
C_{13} - C_{14}	→	→	←
C_{15} - C_{16}	0	0	→
C_{17} - C_{20}	→	→	0

Tableau n° XXII

Comparaison du sens des moments de liaison entre les trois stérols

Par rapport au cholestérol les inversions de sens pour l'époxy-cholestérol traduisent l'attraction qu'exerce sur les électrons de liaison l'oxygène du pont époxy 5-6. Ce dernier drague vers lui les électrons de liaisons C_4 - C_5, C_5 - C_{10}, C_5 - C_6, C_6 - C_7, C_7 - C_8, C_8 - C_9, C_9 - C_{10}, C_8 - C_{14}. L'effet inductif s'amortit complètement sur le cycle (C) à partir de C_9 - C_{11} et C_{14} - C_{13}, sur le cycle (D) sur la chaîne latérale.

Par rapport au cholestérol, les inversions du sens des polarités sur les liaisons $C_5 - C_6$, $C_6 - C_7$, $C_8 - C_9$ du 7 déhydro-cholestérol sont liées à l'existence des deux doubles liaisons conjuguées. Les polarités de $C_{11} - C_{12}$ et $C_{13} - C_{14}$ sont inversées à distance.

Les résultats rendent compte des perturbations électrostatiques liées aux modifications de structure. Les amplitudes des fluctuations sont cependant négligeables. Pour l'ensemble des trois stérols, les liaisons C - C sont pratiquement apolaires.

c/- LIAISONS $C_{sp^3} - H$ du cycle

Les polarités sont peu différentes entre elles et très faibles. Les moments de liaison ont tous le même sens. Les plus fortes polarités correspondent aux liaisons, qui voisinent immédiatement l'atome d'oxygène, comme le montre le tableau comparatif suivant.

Cholestérol	Epoxy-cholestérol	Déhydro-cholestérol
$p_{C_3-H_3} = 0,0484$	$p_{C_3-H_3} = 0,0487$	$p_{C_3-H_3} = 0,0484$
	$p_{C_6-H_6} = 0,0483$	

Tableau n° XXIII

Polarités maximales des liaisons $C_{sp^3} - H$

d/- LIAISONS $C_{sp^3} - C_{sp^3}$ et $C_{sp^3} - H$ de la chaîne latérale commune

Les polarités sont très faibles et, pour une même liaison, presque identiques d'un stérol à l'autre. Les perturbations du cycle sont complètement amorties sur la chaîne latérale ; les chiffres paraissent légèrement supérieurs à ceux des liaisons homologues de l'isooctane ; l'écart absolu maximum est de *0,007* u.a. pour la liaison $C_{24} - C_{25}$; le sens du moment de la liaison $C_{20} - C_{22}$ est inversé sur l'isooctane. Ces nuances n'ont aucune signification électrostatique ;

la chaîne latérale isoctanoïde, aussi bien que l'isooctane pris isolément, peut être considérée comme apolaire.

2/- CHARGES NETTES DES ATOMES

Seuls l'oxygène, l'hydrogène qui lui est rattaché, l'oxygène du pont époxyde, les carbones *18, 19, 21, 24* et *27* des stérols ont des charges nettes appréciables ; celles des autres atomes sont faibles. Les variations des charges nettes atomiques sont sensibles d'un stérol à l'autre au voisinage des zones de structure variable ; entre cholestérol et 7 déhydro-cholestérol l'écart maximum se situe sur les carbones C_8 et C_{14} (*0,07* u.a) ; entre cholestérol et époxycholestérol cet écart est de *0,10* u.a au niveau de C_5 et C_6. A distance des zones de structure variable, les perturbations sont estompées.

C/- CONCLUSION DU CHAPITRE II

Les calculs de grandeurs électrostatiques ont été menés parallèlement sur les trois stérols (cholestérol, époxycholestérol, déhydro-cholestérol) et sur l'isooctane. Par les diagrammes des polarités, chaque liaison localisée d'une molécule se trouve caractérisée au point de vue électrostatique. Seules C_3 - O et O - H sont polaires. Les nuances de polarité, distinguant entre elles les liaisons hydrocarbonées ou carbone - carbone d'un même stérol, sont insuffisantes pour avoir une signification ; ces liaisons peuvent être considérées comme apolaires.

———m———

CHAPITRE III

MOMENTS DE LIAISON, DIPOLE GLOBAL DU CHOLESTEROL

Les polarités de liaison et les charges atomiques nettes, calculées au Chapitre II, permettront de déterminer les moments de ces liaisons et le dipôle global du cholestérol.

A/- LES MOMENTS PRIMAIRES DE LIAISON DU CHOLESTEROL

Le moment primaire μ_p d'une liaison A - B est déterminé à partir de sa polarité p_{A-B} *(voir diagramme moléculaire, Fig. 24, p. 87* et de sa longueur ℓ_{A-B} *(Tableau II, p. 40)* par la relation :

$$\mu_p = \ell_{A-B} \cdot p_{A-B}$$

La signification de ce moment a été précédemment discutée *(p. 36)*.

1/- LES RESULTATS

Nous déterminons les moments primaires des liaisons C_3 - O, O - H, des liaisons hydrocarbonées et carbone - carbone les plus polaires, des groupements méthyles $C_{(18)}H_3$, $C_{(19)}H_3$, $C_{(21)}H_3$. Les valeurs obtenues sont comparées à celles calculées en considérant les liaisons comme des individualités biatomiques isolées ; dans ce dernier cas, le moment primaire μ_o est donné par la loi de *MALONE (101)* et pour une

liaison σ A-B quelconque :

$$\mu_{o\ A}^{(B)} = (X_B - X_A) \text{ (en Debye)}$$

X_A et X_B sont les coefficients d'électronégativité de PAULING (119) relatifs aux atomes A et B ; pour carbone, hydrogène, oxygène, éléments constitutifs du cholestérol, ils sont indiqués ci-dessous.

	H	C	O
X	2,1	2,5	3,5

Tableau n° XXIV

Electronégativité de PAULING des atomes du cholestérol

Les résultats exprimés en Debye sont rassemblés sur le tableau comparatif suivant :

	C_{sp^3}- H	C_{sp^2}- H	C_{sp^3}-C_{sp^3}	C_{sp^3}- O	O - H	$C_{(18)}H_3$	$C_{(19)}H_3$	$C_{(21)}H_3$
μ (D)	0,2462	0,2460	0,1175	1,1084	1,4573	0,1944	0,1949	0,1955
μ_o (D)	0,4	0,4	0	1	1,4			

Tableau n° XXV

Tableau comparatif des moments de liaisons et de groupes du cholestérol

2/- *DISCUSSION*

Le moment primaire calculé par l'intermédiaire de la polarité est pratiquement le même que celui donné par la loi de *MALONE* pour l'hydroxyle - OH, légèrement supérieur pour C_{sp^3} - O, nettement supérieur pour C_{sp^3} - C_{sp^3}, inférieur pour C_{sp^3} - H ou C_{sp^2} - H. Une liaison est d'autant mieux différenciée qu'elle est moins polaire ; si elle unit deux atomes d'électronégativité très différente (comme l'hydroxyle O-H), les perturbations liées à l'environnement des partenaires sont négligeables ; si elle est apolaire, considérée isolément (C - C par exemple), ces perturbations induisent un très faible moment.

Sans aller jusqu'à l'inversion $C^+ \rightarrow H^-$ comme dans le cas des paraffines |*voir PULLMAN (128)*|, les polarités des liaisons hydro-carbonées sont nettement inférieures pour les stérols étudiés à celles calculées par la loi de *MALONE* ; là encore apparaissent les effets inductifs sur les atomes partenaires.

La lecture du *Tableau n° XXV, page 116*, montre que le cycle hydrocarboné du cholestérol, les groupes méthyles, la chaîne latérale possèdent des liaisons pratiquement apolaires ; un dipôle inférieur ou égal à *0,4* D n'a aucune influence.

Les moments primaires respectivement attribués aux liaisons C_3 - O et O - H leur confèrent des possibilités électrostatiques.

B/- LE DIPOLE GLOBAL DU CHOLESTEROL

1/- *VALEUR THEORIQUE*

Pour ce calcul, nous utilisons les coordonnées de chaque atome du cholestérol. Elles sont données par les projections orthogonales du modèle de *VANDENHEUVEL (p 26-27, fig. 13)*, repérées par rapport au référentiel arbitrairement choisi O X Y Z (*fig. 13*), exprimées avec une unité de longueur également arbitraire (*fig. 13*). Les hydrogènes portés par un même carbone se distinguent entre eux par l'accentuation. Toutes les coordonnées sont rassemblées sur le tableau suivant.

Atome	X	Y	Z	Atome	X	Y	Z	Atome	X	Y	Z	Atome	X	Y	Z
C_1	1,70	4,85	1,45	C_8	3,10	6,55	1,85	C_{17}	2,50	8,65	1,60	H''_{19}	0,90	9,70	2,05
H1	1,85	4,85	0,90	H_8	3,10	6,55	2,50	H_{15}	2,30	8,75	1,00	C_{20}	2,30	10,05	1,90
H'_1	1,15	5,10	1,60	C_9	2,40	6,15	1,60	C_{18}	2,30	7,80	2,70	H_{20}	2,85	10,00	1,50
C_2	1,70	4,00	1,75	C_{10}	2,30	5,35	2,00	H_{16}	2,40	7,20	2,90	H'_{20}	1,85	10,35	1,55
H_2	1,55	4,00	2,45	C_{11}	1,60	6,60	1,85	H'_{16}	1,75	8,00	2,95	C_{23}	2,50	10,55	2,70
H'_2	1,20	3,70	1,45	H_{10}	1,60	6,80	2,50	H''_{16}	2,75	8,15	2,95	H_{21}	2,90	10,20	3,00
C_3	2,45	3,60	1,60	H'_{10}	1,10	6,35	1,60	C_{18}	2,30	7,80	2,70	H'_{21}	2,00	10,65	2,95
H_3	2,65	3,60	1,10	C_{12}	1,60	7,55	1,50	H_{16}	2,40	7,20	2,90	C_{24}	2,90	11,30	2,50
H_4	2,90	2,60	1,90	H_{11}	1,10	7,70	1,70	H'_{16}	1,75	8,00	2,95	H_{22}	3,35	11,20	2,05
O	2,40	2,85	1,90	H'_{11}	1,60	7,40	0,90	H''_{16}	2,75	8,15	2,95	H'_{22}	3,15	11,60	2,95
C_4	3,10	4,10	2,00	C_{13}	2,30	7,90	1,90	C_{19}	2,05	5,40	2,80	C_{25}	2,25	11,85	2,10
H_5	2,95	4,00	2,70	C_{14}	3,10	7,35	1,50	H_{17}	2,25	4,85	3,05	H_{23}	1,70	11,60	2,15
H'_5	3,65	3,80	1,90	H_{12}	3,10	7,35	0,90	H'_{17}	1,40	5,45	2,80	C_{26}	2,45	11,95	1,25
C_5	3,10	4,90	1,90	C_{15}	3,75	7,90	1,70	H''_{17}	2,25	5,85	3,05	H_{24}	2,05	12,30	0,95
C_6	3,75	5,25	1,70	H_{13}	4,00	7,95	2,30	C_{20}	2,00	9,25	2,10	H'_{24}	3,00	12,20	1,15
H_6	4,25	4,95	1,70	H'_{13}	4,25	7,85	1,30	H_{18}	2,15	9,15	2,70	H''_{24}	2,40	11,35	0,95
C_7	3,90	6,10	1,50	C_{16}	3,40	8,75	1,70	C_{21}	1,15	9,15	2,00	C_{27}	2,35	12,60	2,50
H_7	4,35	6,35	1,75	H_{14}	3,50	9,10	1,10	H_{19}	1,00	8,95	1,40	H_{25}	2,20	12,00	3,10
H'_7	3,80	6,25	0,95	H'_{14}	3,60	8,95	1,40	H'_{19}	0,90	8,75	2,30	H'_{25}	1,90	12,90	2,25
												H''_{25}	2,85	12,80	2,40

Tableau n° XXVI

Coordonnées des atomes du cholestérol

A l'aide de ces coordonnées et des charges nettes atomiques Q_i, dont le diagramme est représenté par la *figure 25, page 89*, il est possible de situer les barycentres des charges positives et négatives grâce aux relations générales.

$$G \begin{cases} X = \dfrac{\sum_i X_i Q_i}{\sum_i Q_i} \quad ; \quad Y = \dfrac{\sum_i Y_i Q_i}{\sum_i Q_i} \quad ; \quad Z = \dfrac{\sum_i Z_i Q_i}{\sum_i Q_i} \end{cases}$$

En vertu de la neutralité d'ensemble de la molécule, la sommation des charges positives ou négatives conduit au même module $\sum_i Q_i = Q = 2{,}0811$ u.a.

Les calculs intermédiaires des sommes $\sum_i X_i Q_i$, $\sum_i Y_i Q_i$, $\sum_i Z_i Q_i$, ont été menés pour les charges nettes négatives ; les résultats sont portés sur le tableau suivant.

Atomes	Q_iX_i	Q_iY_i	Q_iZ_i	Atomes	Q_iX_i	Q_iY_i	Q_iZ_i
C_1	0,1284	0,3662	0,1095	C_{18}	0,2742	0,9298	0,3218
C_2	0,1091	0,2568	0,1124	C_{19}	0,2450	0,6453	0,3346
O	1,1086	1,3164	0,8776	C_{20}	0,0614	0,2840	0,0645
C_4	0,2167	0,2865	0,1398	C_{21}	0,1366	1,0870	0,2376
C_6	0,0885	0,1239	0,0401	C_{22}	0,1748	0,7638	0,1444
C_7	0,1755	0,2745	0,0675	C_{23}	0,1888	0,7965	0,2039
C_8	0,121	0,2581	0,0729	C_{24}	0,2326	0,9063	0,2005
C_9	0,0859	0,2202	0,0573	C_{25}	0,0110	0,0581	0,0103
C_{11}	0,1219	0,5029	0,1410	C_{26}	0,3014	1,4699	0,1538
C_{12}	0,1222	0,5368	0,1146	C_{27}	0,2891	1,5621	0,3075
C_{14}	0,1076	0,2550	0,0521	Σ_i	4,0435	14,4993	4,0841
C_{15}	0,2899	0,6107	0,1314				
C_{16}	0,2594	0,6676	0,1297				
C_{17}	0,0928	0,3209	0,0594				

Tableau n° XXVII

Calcul intermédiaire pour les charges négatives des sommes

$$\sum_i X_iQ_i, \quad \sum_i Y_iQ_i, \quad \sum_i Z_iQ_i$$

Les mêmes calculs, pour les charges nettes positives, conduisent aux résultats suivants :

Atomes	Q_iX_i	Q_iY_i	Q_iZ_i	Atomes	Q_iX_i	Q_iY_i	Q_iZ_i	Atomes	Q_iX_i	Q_iY_i	Q_iZ_i
H_1	0,0690	0,1909	0,0336	H_{17}	0,0860	0,1853	0,1165	H_{15}	0,0835	0,3176	0,0363
H'_1	0,0429	0,1902	0,0597	H'_{17}	0,0535	0,2082	0,1070	H_{18}	0,0776	0,3303	0,0975
H_2	0,0601	0,1552	0,0951	H''_{17}	0,0860	0,2234	0,1165	H_{19}	0,0384	0,3437	0,0538
H'_2	0,0466	0,1436	0,0563	H_{10}	0,0595	0,2530	0,0930	H'_{19}	0,0346	0,3360	0,0883
C_3	0,1958	0,2876	0,1278	H'_{10}	0,0409	0,2362	0,0595	H''_{19}	0,0346	0,3725	0,0787
H_3	0,1283	0,1742	0,0532	H_{11}	0,0408	0,2857	0,0631	H_{20}	0,1060	0,3720	0,0558
H_4	0,8715	0,7813	0,5710	H'_{11}	0,0594	0,2745	0,0334	H'_{20}	0,0688	0,3850	0,0577
H_5	0,1121	0,1520	0,1026	H_{12}	0,1125	0,2668	0,0327	H_{21}	0,1079	0,3794	0,1116
H'_5	0,1387	0,1446	0,0722	C_{13}	0,0121	0,0655	0,0158	H'_{21}	0,0744	0,3962	0,1097
C_5	0,0549	0,0867	0,0336	H_{16}	0,0919	0,2758	0,1111	H_{22}	0,1229	0,4110	0,0752
H_6	0,1339	0,1559	0,0536	H'_{16}	0,0670	0,3064	0,1130	H_{23}	0,0542	0,3700	0,0686
H_7	0,1583	0,2311	0,0637	H''_{16}	0,1053	0,3121	0,1130	H'_{22}	0,1156	0,4257	0,1083
H'_7	0,1383	0,2275	0,0345	H_{13}	0,1488	0,2957	0,0856	H_{24}	0,0773	0,4637	0,0358
H_8	0,1243	0,2627	0,1003	H'_{13}	0,1581	0,2920	0,0484	H'_{24}	0,1131	0,4599	0,0434
H_9	0,0869	0,2172	0,0362	H_{14}	0,1306	0,3394	0,0410	H''_{24}	0,0905	0,4279	0,0358
C_{10}	0,0076	0,0177	0,0066	H'_{14}	0,1343	0,3338	0,0522	H_{25}	0,0829	0,4769	0,1169
								H'_{25}	0,0740	0,4882	0,0905
								Σ_i	5,1122	14,3182	3,9657

Tableau n° XXVIII

Calcul intermédiaire pour les charges positives des sommes $\sum_i X_iQ_i$, $\sum_i Y_iQ_i$, $\sum_i Z_iQ_i$

Nous déterminons ainsi les coordonnées des barycentres respectifs des charges nettes positives et négatives.

	X	Y	Z
G_+	2,5561	7,1591	1,9828
G_-	2,4718	7,2497	2,0421

Tableau n° XXIX

Coordonnées des barycentres des charges positives et négatives du cholestérol

En tenant compte de l'échelle de la *figure 13, pages 26-27*, la distance des barycentres est :

$$G_+ G_- = 0,24 \cdot 10^{-8} \text{ cm.}$$

Par rapport à la plus grande longueur de la molécule de cholestérol (*20,4* Å), les deux barycentres G_+ et G_-, correspondant à la configuration stérique des charges nettes décrites par le modèle de *VANDENHEUVEL*, sont très proches l'une de l'autre ; la distance $G_+ G_-$ (*0,24* Å) est environ le centième de la longueur.

La valeur calculée du dipôle global est :

$$\mu = 2,3050 \text{ Debyes}$$

Les erreurs de calcul n'étant pas systématiques, il est très difficile d'en dresser un bilan. Les paramètres de *DEL RE* autorisent une estimation du dipôle avec une erreur portant sur la première décimale. Nous retiendrons pour valeur théorique :

$$\mu = (2,3 \pm 0,1) \text{ D}$$

A partir de G_+ repéré par ses coordonnées (*voir Tableau n° XXIX, p. 122*), nous traçons l'axe X'X ayant la pente du segment $G_+ G_-$; nous portons sur X'X le vecteur moment $\vec{\mu}$, orienté du pôle positif au pôle négatif, à l'échelle indiquée sur la *Figure 13, pages 26-27*.

2/- VALEUR EXPERIMENTALE

Le dipôle théorique doit être confronté à la valeur expérimentale déterminée par *KUMLER (83)*. La méthode utilisée est la polarisation moléculaire d'une solution diluée de cholestérol en présence d'un courant alternatif de haute fréquence ; le dioxanne est choisi comme solvant apolaire ; la température est de 25°C. Le principe et la technique de cette méthode de mesure sont exposés dans de nombreux ouvrages spécialisés ; voir *BARRIOL (6)*.

Soit P la polarisation moléculaire du cholestérol, correspondant à une orientation moyenne de son dipôle permanent selon la direction du champ électrique haute fréquence (environ un mégacycle). Si la fréquence du champ augmente suffisamment (champ électromagnétique d'une radiation lumineuse), P devient, à la limite, la réfraction moléculaire P_o qui ne dépend que de la polarisabilité moyenne α_M de la molécule. Le module du moment dipolaire est donné par la relation de *DEBYE (104)*, où T est la température absolue du milieu :

$$\mu = 0{,}0127 \sqrt{(P - P_o)T}$$

Cette relation ne permet pas de déterminer l'orientation du vecteur $\vec{\mu}$.

La réfraction moléculaire P_o a été calculée en utilisant l'additivité des réfractions des groupes données dans la systématique de *SMYTH (154)*.

D'où les résultats :

P (cm^3)	P_o (cm^3)	μ (D)
204,63	121,40	2

Tableau n° XXX

Polarités et réfractions moléculaires ; dipôle expérimental du cholestérol

3/- DISCUSSION

a/- ANALYSE DU DIPOLE EXPERIMENTAL

La détermination du moment dipolaire, même en solution diluée, possède une validité limitée. Proches les unes des autres, les molécules n'ont pas toutes les libertés de mouvements externes requises pour l'application de la relation de *DEBYE* ; celle-ci ne donne de résultats satisfaisants qu'à l'état gazeux. Même dispersées à très faibles concentrations dans les solutions, les molécules de cholestérol se prêtent admirablement par les facettes polarisables du cycle, par la grande diversité d'orientation des liaisons localisées à des interactions inductives entre elles ou avec les molécules apolaires du solvant ; les influences mutuelles peuvent aller jusqu'à des auto-associations. La configuration stérique du cholestérol varie également avec les diverses orientations possibles de l'hydroxyle O - H et de l'extrémité de la chaîne latérale. Toutes ces raisons de variabilité permanente du dipôle moléculaire rendent très délicate l'estimation de son module.

b/- ANALYSE DU DIPOLE THEORIQUE

Celui-ci est défini, en grandeur et direction, à partir du modèle de *VANDENHEUVEL* ; il n'a de valeur que dans la mesure où la configuration décrite par le modèle repose sur des données structurales tirées de l'expérimentation (en particulier de la microscopie électronique) ; c'est essentiellement le cas des figures de myéline, où la molécule de cholestérol est étirée au maximum selon son axe longitudinal.

Mais, sous sa forme de transport dite libre, ou au sein de structures moins organisées, la partie mobile de la chaîne latérale peut se replier sur elle-même dans les limites autorisées par son encombrement de *VAN DER WAALS* et la distance $G_+ G_-$ varie ; si $G_+ G_-$ s'abaisse de *0,05* Å, la diminution du dipôle atteint *0,05* D. Ceci indique une étroite corrélation entre configuration et valeur du moment.

L'évaluation de $\vec{\mu}$ revient à sommer vectoriellement tous les moments primaires des liaisons. Les covalences C - C et C - H, rattachées à un même carbone, ont des polarités très faibles et peu différentes les unes des autres ; aussi les moments atomiques et de recouvrement, définis *page 36*, s'annulent-ilss pratiquement entre eux. Les doublets non appariés de l'oxygène tendent à se délocaliser par rapport au

noyau de façon à compenser les déplacements électroniques dus aux liaisons C_3 - O et O - H ; ici encore la résultante est négligeable.

Reste la contribution des moments inductifs, provenant des influences mutuelles entre liaisons voisines ; l'erreur absolue qu'elle introduit dans l'estimation du dipôle moléculaire ne peut être évaluée ni en grandeur, ni en signe.

c/- *CONCLUSION SUR LA VALEUR DU DIPOLE THEORIQUE*

Malgré toutes les raisons de divergence que nous venons d'évoquer entre dipôle expérimental et dipôle théorique, les charges nettes atomiques, obtenues grâce aux approximations de *DEL RE*, et leur répartition stérique, fournie par le stéréomodèle de *VANDENHEUVEL*, conduit à une valeur (*2,3 ± 0,1*) D du moment, qui ne s'écarte que de *0,3* D du résultat expérimental. Cette coïncidence confirme à la fois le stéréomodèle et la méthode de calcul, qui permet d'obtenir les grandeurs électrostatiques.

C/- CONCLUSION DU CHAPITRE III

L'évaluation des moments primaires de liaisons du cholestérol, faite grâce au diagramme moléculaire des polarités et aux longueurs de liaisons, conduit aux remarques suivantes :

1°/- Les liaisons hydrocarbonées et carbone - carbone, pratiquement apolaires, ont des dipôles primaires bien trop insuffisants pour posséder une influence électrostatique.

2°/- Les liaisons C_3 - O et O - H se comportent éventuellement comme des dipôles localisés.

Le moment moléculaire (*2,3* D) a été calculé à partir du diagramme des charges nettes et de la configuration stérique décrite grâce au modèle de *VANDENHEUVEL*. Il est supérieur au moment expérimental (*2* D) pour les raisons évoquées au cours de la discussion. Malgré toutes les réserves faites à son sujet, il constitue par son module et surtout son orientation une donnée caractéristique de la molécule de cholestérol.

———— III ————

SECTION II

CONTRIBUTION ELECTROSTATIQUE AUX POSSIBILITES D'ASSOCIATION DU CHOLESTEROL

Dans la première Section, les grandeurs électrostatiques, rattachées à la molécule de cholestérol, ont été évaluées quantitativement. Il faudra analyser les rôles que jouent dans les mécanismes d'association les charges nettes atomiques, le dipôle global et les moments primaires de liaison.

I - ROLES DES CHARGES NETTES ATOMIQUES

Chaque atome est très faiblement chargé ; même l'oxygène n'a que - *0,4619* u.a. Entre deux charges Q et Q', en regard à la distance D, l'énergie d'attraction ou de répulsion se calcule en appliquant la relation de *COULOMB (20)*:

$$W = - \frac{630\ QQ'}{\varepsilon D} \quad (Kcal)$$

ε est la constante diélectrique microscopique, qui caractérise le milieu interstitiel.

Q, Q' et D sont exprimées en unités atomiques.

Pour deux atomes de carbone portant respectivement les charges opposées *0,07* u.a. et situés en regard avec milieu interstitiel vide à 5 Å de distance, l'énergie attractive est :

$$W = - 0,31\ Kcal$$

Une dizaine d'interactions de ce type conduirait à une énergie globale de - *3 Kcal* ; cette contribution électrostatique n'est pas négligeable.

Entre le cholestérol et une molécule quelconque adjacente, les interactions coulombiennes résultent de la sommation algébrique d'un très grand nombre d'attractions ou de répulsions élémentaires entre charges nettes d'atomes en regard. L'effet global peut, selon les molécules considérées et la nature du milieu séparant les sites actifs, être faible ou important. Les charges nettes atomiques de chaque partenaire du complexe et la constante diélectrique interstitielle sont indispensables à un bilan de ce type, dont *PULLMAN (131, 132)* et *HIRSCHFELDER (60)* ont montré l'intérêt.

II - ROLE DU DIPOLE GLOBAL

La résultante algébrique des charges nettes du cholestérol est nulle. Leur distribution est dipolaire ; elle crée en un point M un potentiel équivalent à celui du dipôle si, et seulement si, la distance à M d'un atome quelconque de la molécule est très supérieure à la distance de cet atome au barycentre correspondant. La recherche du dipôle théorique à l'aide du diagramme des charges nettes et du modèle de *VANDENHEUVEL (Chap. III, Section I, p. 115)* montre que les barycentres G_+ et G_-, situés près l'un de l'autre (*0,24* Å), occupent une position centrale à grande distance des extrémités longitudinales de la molécule ; l'oxygène est à *8* Å de G_-, les carbones C_{26} et C_{27} sont à *10* Å de ce même point (*Fig. 13, p. 25*). Pour qu'il y ait équivalence fonctionnelle entre système de charges et dipôle global, le point M devrait être au moins à *30* ou *40* Å de ce dipôle.

Par suite de ses dimensions importantes, la molécule de cholestérol n'équivaut à son moment global $\vec{\mu}$ que vis-à-vis de points éloignés de ses barycentres. Ces points devraient en outre porter des charges importantes pour que les interactions soient notables ; supposons l'un d'eux placé à une distance D = *30* Å = *60* u.a. du moment avec milieu interstitiel vide (*voir Fig. 32, p. 129*) ; l'attraction est :

Fig. 32

Interaction charge-dipôle

$$W = - \frac{630\ Q\ \mu\ \cos\Theta}{D^2}\ (Kcal) \quad (X)\ (21)$$

avec { Θ | *angle de la direction du point M avec la direction du dipôle (voir Fig. 32)*
Q, μ, D *exprimés en* u.a.

La valeur maximum correspond à cos Θ = *1* ; pour qu'elle soit égale à l'énergie d'agitation thermique à la température biologique de 37°C (*0,62 Kcal*), il faudrait une charge Q = *3,8* u.a. De telles interactions électrostatiques, n'interviennent pas dans les associations entre molécules adjacentes. Vis-à-vis d'un ou plusieurs groupements ioniques voisinant son contour moléculaire, la distribution de charges nettes est irréductible au dipôle global

De même, si le cholestérol est en regard d'une molécule polaire, l'influence mutuelle électrostatique ne peut être traitée comme une attraction dipôle-dipôle pour des distances entre partenaires très supérieures à leurs dimensions respectives. C'est exactement la situation inverse qui se présente pour des associations avec phospholipides, saponine, hélice protidique.

Dans les complexes où se rencontre la molécule de cholestérol, il n'y a pas d'équivalence fonctionnelle entre la distribution des charges atomiques nettes et le dipôle global.

III - ROLE DES MOMENTS PRIMAIRES DE LIAISON

La conclusion du Chapitre III de la première section, *page 125*, permet de considérer les liaisons localisées C - O et O - H comme des dipôles permanents mettant en jeu trois types d'interactions :

A/- DIPOLE PERMANENT - CHARGE NETTE. Cette charge pour être efficace, doit être unitaire. Le minimum de distance entre partenaires correspond au contact de leurs contours de *VAN DER WAALS*, soit environ *3* Å. De 5 à *3* Å la contribution attractive est concurrencée par des forces répulsives, dont nous analyserons *page 205* le mécanisme.

B/- DIPOLE PERMANENT - DIPOLE PERMANENT D'UNE LIAISON LOCALISEE EN REGARD. Les deux sites doivent être séparés par une distance quatre ou cinq fois supérieure à leurs longueurs respectives ; chaque moment préserve ainsi son individualité fonctionnelle. La distance D sera supérieure ou égale à 4 Å.

C/- DIPOLE PERMANENT - DIPOLE INDUIT SUR UN SITE POLARISABLE EN REGARD.

Nous analyserons successivement ces trois types d'interactions localisées.

Les groupements polaires C-O et O-H peuvent également s'engager dans des liaisons hydrogènes, dont nous préciserons le rôle.

A/- ATTRACTION DIPOLE PERMANENT - CHARGE NETTE

1/- DONNEES PHYSIQUES

Deux éventualités sont possibles :

- sites en regard, immobiles l'un par rapport à l'autre ;
- sites en agitation thermique l'un par rapport à l'autre.

a/- SITES EN REGARD, IMMOBILES L'UN PAR RAPPORT A L'AUTRE

α)- Cas où le milieu interstitiel est vide

L'énergie attractive entre la charge Q et le dipôle $\vec{\mu}$ est donnée par la relation X, *page 119*.

Elle est fonction de l'orientation relative des deux sites, s'annule pour $\Theta = \frac{\pi}{2}$, est maximum pour $\Theta = 0$ si Q est > 0 (*Fig. 33*) et pour $\Theta = \pi$ si Q est < 0 (*Fig. 34*).

Fig. 33

Fig. 34

Cette valeur maximum est :

$$W_{Mx} = - \frac{630\ Q\ \mu}{D^2}$$ (Kcal), relation où Q, μ, D sont exprimés en unités atomiques.

Si le vecteur $\vec{\mu}$ (C - O) s'aligne avec une charge positive ou que $\vec{\mu}$ (O - H) se dirige vers une charge négative (*voir Fig. 35*), les conditions optimales d'attraction sont remplies. $\vec{\mu}$ (O - H) et $\vec{\mu}$ (C - O) font entre eux un angle très voisin de 109°5 ; selon la relation X, *page 129* si une charge Q attire au maximum l'un de ces deux moments, elle n'a aucun effet sur l'autre et réciproquement. Les interactions avec les sites polaires C_3 - O et O - H du cholestérol sont les plus fortes selon leurs axes respectifs x'x et y'y (*voir Fig. 35 et Fig. 13, pages 26-27*).

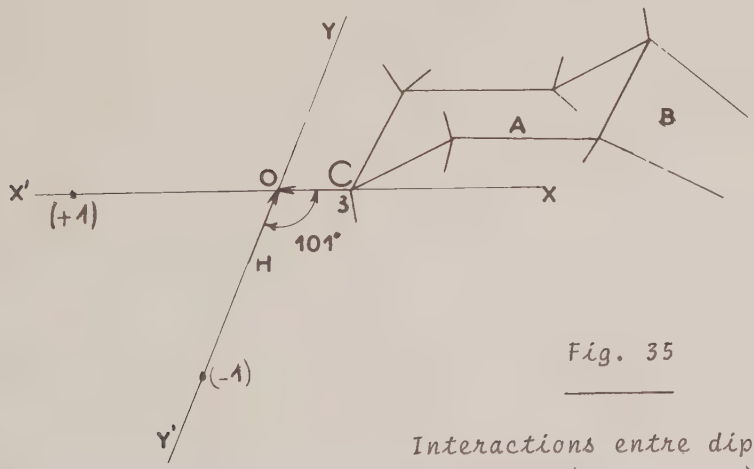


Fig. 35

Interactions entre dipôles localisés $\vec{\mu}$ *(O - H),* $\vec{\mu}$ *(C -O) et charge unitaire en regard*

L'hydroxyle O - H est en libre rotation autour de C - O, l'angle des deux liaisons restant constant (*109°5*) ; ceci lui autorise un grand nombre de possibilités électrostatiques.

Les énergies attractives avec une charge nette unitaire, à différentes distances, sont groupées sur le tableau suivant :

$\|Q\|$ = 1 u.a.	$\vec{\mu}$ (C - O) = 0,41 u.a.	$\vec{\mu}$ (O - H) = 0,6 u.a.
D = 6 u.a.	W = - 7,18 Kcal	W = - 10,50 Kcal
D = 8 u.a.	W = - 4,03 Kcal	W = - 5,90 Kcal
D = 10 u.a.	W = - 2,58 Kcal	W = - 3,78 Kcal
D = 12 u.a.	W = - 1,70 Kcal	W = - 2,60 Kcal
D = 15 u.a.	W = - 1,15 Kcal	W = - 1,67 Kcal
D = 20 u.a.	W = - 0,65 Kcal	W = - 0,95 Kcal

Tableau n° XXXI

Energies attractives entre charges $|Q|$ = 1 et dipôles $\vec{\mu}$ (O-H) ou $\vec{\mu}$ (C-O) avec milieu interstitiel vide

Représentons graphiquement (*Fig. 36*) les variations de l'énergie en fonction de la distance.

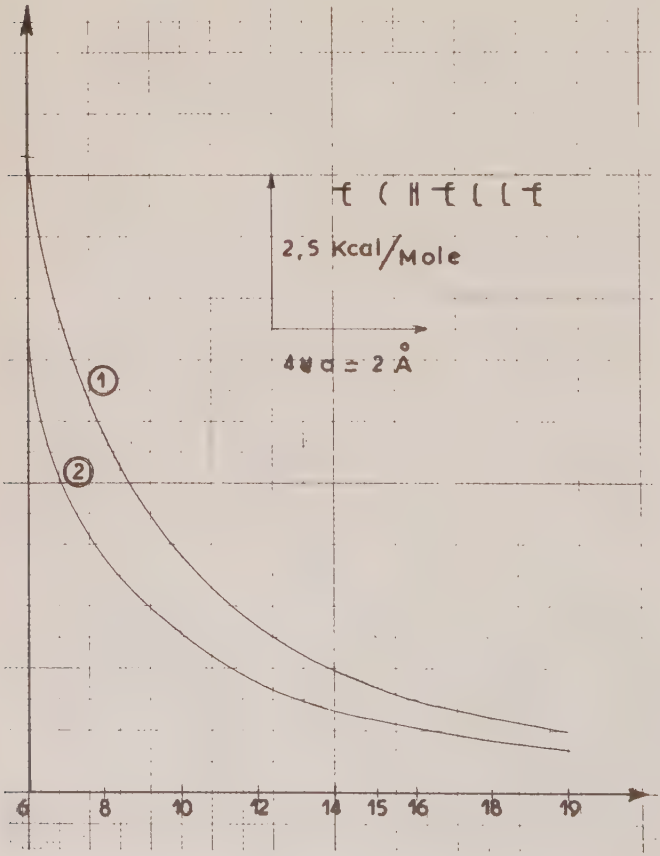


Fig. 36

Variations de l'énergie attractive charge-dipôle en fonction de la distance D

1/ charge unité-dipôle $\vec{\mu}$ (O - H)

2/ charge unité-dipôle $\vec{\mu}$ (C - O)

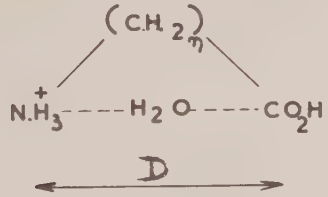
La diminution est rapide lorsque D croît de *6* à *10* u.a ; elle s'amortit ensuite très nettement entre *10* et *20* u.a. Les attractions charge-dipôle s'exercent à longue distance.

β)- Cas où le milieu interstitiel est aqueux

Les influences mutuelles des deux partenaires changent du fait que des molécules d'eau s'interposent entre eux. Il faut introduire une constante diélectrique microscopique ε ; la relation donnant l'énergie maximum d'attraction devient :

$$W = -\frac{630}{\varepsilon}\,\frac{Q\mu}{D^2} \quad (Kcal)$$

ε a été expérimentalement déterminée par *SCHWARZENBACH (145)*. Cet auteur étudie la protonation des fonctions CO_2H de certains acides organiques, ω aminés, en solution aqueuse. Le pH est suffisamment bas pour que le groupement aminé soit ionisé positivement. Comme l'indique la formule ci-dessous, des molécules d'eau forment écran entre NH_3^+ et CO_2H.



L'intensité de la répulsion coulombienne entre l'ion positif et le proton acide est déterminée en fonction de la distance D qui les sépare. D'où la relation :

$$\varepsilon = 6\,D_{\overset{\circ}{A}} - 11 \text{ avec } 5\,\mathring{A} < D < 11\,\mathring{A} \qquad (XI)$$

Les interactions en milieu aqueux entre charge nette $|Q| = 1$ u.a et dipôle $\vec{\mu}$ (C-O), $\vec{\mu}$ (O-H) du cholestérol sont évaluées pour différentes distances D à l'aide des valeurs correspondantes de la constante diélectrique microscopique ε

|Q| = 1 u.a.	ε	μ (C-O) = 0,41 u.a.	μ (O-H) = 0,6 u.a.
D = 10 u.a.	19	W = - 0,140 Kcal	W = - 0,190 Kcal
D = 15 u.a.	34	W = - 0,033 Kcal	W = - 0,049 Kcal
D = 20 u.a.	49	W = - 0,013 Kcal	W = - 0,019 Kcal

Tableau n° XXXII

Interactions charge-dipôle en phase aqueuse

Les attractions sont environ vingt fois plus faibles avec un milieu interstitiel aqueux.

b/- SITES EN AGITATION THERMIQUE L'UN PAR RAPPORT A L'AUTRE

L'énergie d'agitation thermique est de *0,31 Kcal* par Mole et par degré de liberté du site mobile *(115)*. Si elle varie entre *0,62* et *0,93 Kcal*, elle tendra à mobiliser l'un par rapport à l'autre les partenaires en regard à partir de *10* Å lorsque le milieu interstitiel est vide *(voir Tableau XXXI, p. 132)* et de 5 Å lorsque ce milieu est aqueux *(voir Tableau XXXII)*.

La valeur moyenne $\overline{W_T}$ de l'énergie d'attraction est donnée par l'intégrale de *BOLTZMANN (85)*:

$$\overline{W_T} = \frac{1}{4\pi} \int_0^{\pi} W\, e^{-W/RT}\, d\Omega$$

R, constante des gaz parfaits

T, température absolue du milieu

Ω, angle solide d'ouverture 2 Θ, qui prend toutes les valeurs possibles de 0 à 4 π stéradians.

Pour W << RT un développement en série de l'exponentielle $e^{-W/RT}$, limité à l'ordre deux, donne l'expression :

$$\overline{W_T} = \overline{W} - \frac{\overline{W^2}}{RT}$$

$$\overline{\cos\theta} = 0 \; ; \; \overline{\cos^2\theta} = \frac{1}{3} \; ; \; \text{d'où } \overline{W} = 0 \; ; \; \overline{W^2} = -\frac{W^2}{3}$$

$$\text{et } \overline{W_T} = -\frac{W^2}{1,86} \text{ (Kcal)},$$

en prenant RT ≃ 0,62 Kcal/mole pour T = 37°C = 310°K.

Les valeurs calculées avec un milieu interstitiel vide ou aqueux sont portées sur le tableau ci-dessous.

D	Q = 1 u.a.	μ (C-O) = 0,41 u.a.	μ (O-H) = 0,6 u.a.
10 u.a.	ε = 19	$\overline{W}_T$ = - 0,01 Kcal	$\overline{W}_T$ = - 0,02 Kcal
20 u.a.	vide	$\overline{W}_T$ = - 0,23 Kcal	$\overline{W}_T$ = - 0,43 Kcal

Tableau n° XXXIII

Interactions charge-dipôle en agitation thermique

Les attractions sont affaiblies si le milieu interstitiel est vide ; elles deviennent négligeables si ce milieu est aqueux ; leur efficacité est liée aux degrés de liberté des sites en regard.

2/- IMPORTANCE BIOCHIMIQUE DE CES DONNEES PHYSIQUES

Les interactions charge-dipôle sont intéressantes à courte distance (3 à 5 Å) entre sites localisés sans eau interstitielle. L'étude en microscopie électronique des figures de myéline permet à *FINEAN (46)* et *VANDENHEUVEL (170)* de conclure que dans les complexes cholestérol-lécithine ou cholestérol-sphingomyéline, la liaison C_3-O du cholestérol s'oriente vers l'ammonium triméthylé $N^+(CH_3)_3$ de la choline ; la distance minimum d'approche correspond au contact des sphères de *VAN DER*

WAALS de O et de N^+, soit 3 Å ; le *Tableau XXXI, page 132*, indique une contribution attractive de - *7,18 Kcal*/mole ; elle est très supérieure à l'énergie d'agitation thermique.

Mais l'interposition éventuelle d'un méthyle oblige à tenir compte du contour de *VAN DER WAALS* du groupement $N^+(CH_3)_3$, dont le rayon et de *3,5* Å *(32)* ; la plus petite distance entre O et $N^+(CH_3)_3$ s'élève à 5 Å ; l'interaction n'est plus que de - *2,58 Kcal (Tableau n° XXXI, p. 132)*. Entre l'ion phosphate de la choline et l'hydroxyle de cholestérol, le minimum d'approche (*3* Å) permet une contribution attractive de - *10,5 Kcal (Tableau n° XXXI, p. 132)*. Mais cette situation est très théorique ; *VANDENHEUVEL (170)* réalise un accolement étroit de stéréomodèles du cholestérol et de dilinoléyl -lécithine où, par suite de l'épaisseur du contour de *VAN DER WAALS* de chaque partenaire, l'intervalle est estimé à *7* Å ; l'attraction correspondante est de - *1,90 Kcal (Tableau n° XXXI, p. 132)*. L'énergie électrostatique de cohésion du complexe cholestérol-phospholipide se situe le plus souvent aux environs de - *4 Kcal ;* la présence d'eau instertitielle la rendrait vingt fois plus faible.

Au sein des lipoprotéines les groupements polaires C-O et O-H du cholestérol peuvent voisiner les deux charges ioniques NH_3^+ ou CO_2^- appartenant aux hélices polypeptidiques. Ces charges s'entourent d'une couronne de molécules d'eau, dont les dipôles sont orientés radialement (*Fig. 37*). Cette interposition diminue considérablement l'attraction électrostatique comme l'indique le *Tableau n° XXXII, page 134*. Mais si les moments $\vec{\mu}$ (O-H) et $\vec{\mu}$ (C-O) viennent à travers la couronne hydrique immédiatement en regard de la charge ionique, à une distance de l'ordre de 3 à 4 Å, nous retrouvons une forte attraction.

Fig. 37

Couronne périonique d'eau

L'interaction charge-dipôle solidarise deux sites en regard entre *3* et *10* Å malgré l'agitation thermique

à la température biologique de 37°C. Cet effet est par contre très faible avec milieu interstitiel aqueux, à moins qu'une orientation particulière des molécules d'eau ne favorise l'association ; nous analyserons cette dernière éventualité *page 144*.

B/- ATTRACTION DIPOLE-DIPOLE

1/- *ETUDE PHYSIQUE*

Etudions les interactions des moments $\vec{\mu}$ (C-O), $\vec{\mu}$ (O-H) du cholestérol avec des liaisons polaires localisées P-O, N-H, S-H, O-H ; ces dernières sont des dipôles, dont nous évaluons les ordres de grandeur très approximatifs grâce à la loi de *MALONE (p. 116)*.

Si les moments $\vec{\mu}_1$ et $\vec{\mu}_2$ sont placés sans molécules d'eau interstitielles à la distance D l'un de l'autre (*Fig. 34*), l'énergie d'interaction est :

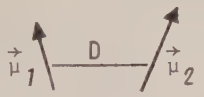


Fig. 34

$$W = \frac{\vec{\mu}_1 \, \vec{\mu}_2}{D^3} - \frac{3(\vec{\mu}_1 . \vec{D}) \; (\vec{\mu}_2 . \vec{D})}{D^5} \qquad (10)$$

Interaction dipôle-dipôle

Deux orientations relatives des dipôles favorisent au maximum l'attraction mutuelle :

1) dipôles alignés $\overset{+}{\longrightarrow}\overset{-}{} \quad \overset{+}{\longrightarrow}\overset{-}{}$ $W = - \dfrac{1260 \; \mu_1 \; \mu_2}{D^3}$ (Kcal)

2) dipôles antiparallèles $W = - \dfrac{630 \; \mu_1 \; \mu_2}{D^3}$ (Kcal)

(μ_1, μ_2 et D sont exprimés en unités atomiques)

En nous plaçant dans la seconde éventualité, calculons les interactions à différentes distances.

	D	μ (N-H) = 0,37 u.a.	μ (S-H) = 0,17 u.a.	μ (P-O) = 0,6 u.a.	μ (O-H) = 0,6 u.a;
μ (C-O) = 0,41 u.a.	10 u.a.	W = - 0,0955 Kcal	W = - 0,0439 Kcal	W = - 0,1550 Kcal	W = - 0,1550 Kcal
	15 u.a.	W = - 0,0283 Kcal	W = - 0,0130 Kcal	W = - 0,0459 Kcal	W = - 0,0459 Kcal
	20 u.a.	W = - 0,0119 Kcal	W = - 0,0054 Kcal	W = - 0,0193 Kcal	W = - 0,0193 Kcal
μ (O-H) = 0,6 u.a.	10 u.a.	W = - 0,1339 Kcal	W = - 0,0643 Kcal	W = - 0,2268 Kcal	W = - 0,2268 Kcal
	15 u.a.	W = - 0,0414 Kcal	W = - 0,0190 Kcal	W = - 0,0672 Kcal	W = - 0,0672 Kcal
	20 u.a.	W = - 0,0174 Kcal	W = - 0,0080 Kcal	W = - 0,0283 Kcal	W = - 0,0283 Kcal

Tableau n° XXXIV

Interaction dipôle-dipôle dans le vide

En tenant compte de l'interposition de molécules d'eau, l'énergie attractive est donnée pour deux dipôles antiparallèles à la distance D par :

$$W = - \frac{630\ \mu_1\ \mu_2}{\varepsilon\ D^3} \quad (Kcal)\ ,$$

relation où ε est la constante diélectrique microscopique de *SCHWARZENBACH* définie par la relation XI *page 133* .

Les résultats sont rassemblés ci-dessous.

	D	ε	μ (N-H) = 0,37 u.a.	μ (S-H) = 0,17 u.a.	μ (P-O) =0,6 u.a.	μ (O-H) = 0,6 u.a.
μ (C-O) = 0,41 u.a.	10 u.a.	19	W = - 0,0050 Kcal	W = - 0,0023 Kcal	W = - 0,0081 Kcal	W = - 0,0081 Kcal
	15 u.a.	34	W = - 0,0003 Kcal	W = - 0,0003 Kcal	W = - 0,0013 Kcal	W = - 0,0013 Kcal
	20 u.a.	49	W = - 0,0001 Kcal	W = - 0,0001 Kcal	W = - 0,0003 Kcal	W = - 0,0003 Kcal
μ (O-H) = 0,6 u.a.	10 u.a.	19	W = - 0,0073 Kcal	W = - 0,0033 Kcal	W = - 0,0119 Kcal	W = - 0,0119 Kcal
	15 u.a.	34	W = - 0,0012 Kcal	W = - 0,0005 Kcal	W = - 0,0019 Kcal	W = - 0,0019 Kcal
	20 u.a.	49	W = - 0,0003 Kcal	W = - 0,0002 Kcal	W = - 0,0005 Kcal	W = - 0,005 Kcal

Tableau n° XXXV

Interactions dipôle-dipôle en phase aqueuse

La comparaison des *Tableaux XXXIV* et *XXXV* montre que les attractions maximales entre dipôles, faibles dans le vide, le sont encore bien davantage en phase aqueuse.

Si les sites sont l'un par rapport à l'autre en libre agitation thermique, l'attraction devient pratiquement nulle.

2/- IMPORTANCE BIOCHIMIQUE

Les effets localisés dipôle-dipôle, même dans le vide à très courte distance, apportent une contribution négligeable aux possibilités d'association du cholestérol.

C/- INTERACTION DIPOLE PERMANENT-SITE POLARISABLE EN REGARD

1/- ETUDE PHYSIQUE

Lorsque le dipôle permanent $\vec{\mu}$ des liaisons C-O ou O-H du cholestérol se trouve à la distance D d'un site isotrope de polarisabilité moyenne α (*voir Fig. 38*), avec espace interstitiel vide, l'énergie attractive est donnée par la relation :

$$W = - \frac{\mu^2 \alpha \ (1 + 3 \cos^2 \Theta)}{2 \ D^6} \quad (Kcal) \quad (52)$$

avec $\Theta = (\vec{\mu}, \vec{OM})$

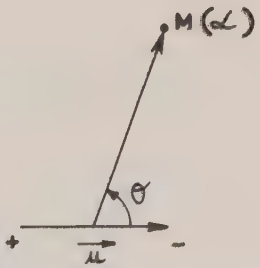


Fig. 38

Interaction dipôle-site polarisable

Prenons le cas où le moment $\vec{\mu}$ (O-H) est en face d'un site polarisable comme CH_3 ; le milieu interstitiel est vide et la distance D suffisante pour que ce site soit assimilable à une sphère de polarisabilité isotrope α = 20 u.a. ; l'attraction maximum ($|\cos \Theta| = 1$) est :

$$W = - \frac{1260\ \mu^2\ \alpha}{D^6} \quad (Kcal)\ ,$$

relation où μ, α, D sont exprimés en unités atomiques. Nous prenons D > 10 u.a.

L'application numériques pour D = 5 Å = 10 u.a. conduit au résultat ci-dessous.

μ = 0,6 u.a.	α = 20 u.a.
D = 10 u.a.	W = - 0,0009 Kcal

Tableau n° XXXVI

Interaction dipôle (0,6 u.a) - site isotrope polarisable (α = 20 u.a) à 5 Å de distance

2/- IMPORTANCE BIOCHIMIQUE

Les interactions des liaisons polaires du cholestérol avec des sites polarisables sont trop faibles, même dans le vide, pour être efficaces.

IV - LIAISON HYDROGENE

A/- RAPPEL THEORIQUE

Les groupements polaires C-O et O-H du cholestérol peuvent s'associer à des sites actifs en regard comme les liaisons localisées P-O des phospholipides, N^+-H et C-O^- des protéines ou à une molécule d'eau. A des distances de l'ordre de 2,5 à 3 Å, la liaison physique qui s'établit est dissymétrique et à trois centres alignés (*voir la figure ci-dessous*).

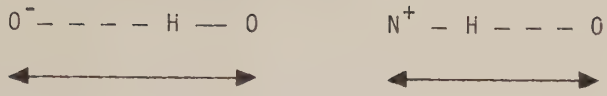


Fig. 36

Liaisons dissymétriques à trois centres

L'hydrogène joue le rôle d'intermédiaire ; il est plus près de son partenaire de covalence que de l'atome en regard ; d'où l'appellation de liaison hydrogène. Nous figurons ci-dessous les différents types d'association possibles.

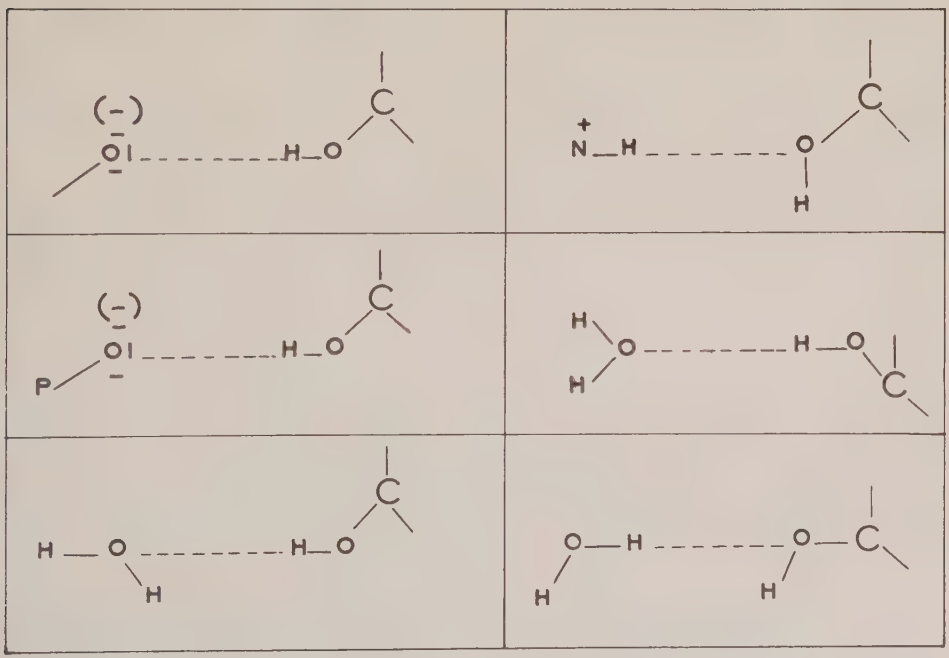


Fig. 39

Différents types de liaisons hydrogènes

Le mécanisme de cette association physique est actuellement peu connu. Considérons une liaison hydrogène quelconque A - H -- O entre le site polaire A - H et un oxygène en regard (*Fig. 40*). Pour A - H sont représentées les orbitales χ_{A-H} liante (*126*) et χ'_{A-H} anti-liante (*126*) ; pour l'oxygène est figurée l'orbitale χ_{2p} qui pilote un doublet électronique.

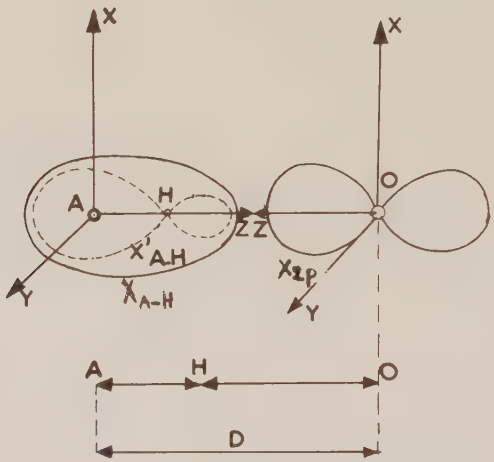


Fig. 40

Liaison hydrogène A - H -- O

Les travaux de *PAULING* (*122*), *BERNAL* et *FOWLER* (*13*), *SOKOLOV* (*155*) montrent dans le mécanisme de cette liaison les composantes suivantes :

a/- *Forces électrostatiques* de *COULOMB* entre charges effectives nettes rattachées aux trois atomes partenaires A, H, O (voir définition des charges nettes, *p. 35*). L'alignement des trois centres correspond à la stabilité maximale du système.

b/- *Forces répulsives* : l'orbitale liante de A - H voisine suffisamment l'orbitale à doublet libre de l'oxygène pour que des interactions répulsives interviennent, soit entre électrons de l'une et électrons de l'autre, soit entre noyaux en regard. *BRATOZ* (*18,19*) a quantitativement montré que la petitesse du rayon atomique de l'hydrogène rend très faible cette contribution répulsive.

c/- *Transfert de charges* : la probabilité de présence d'un électron sur l'orbitale χ_{2p} de l'oxygène est diminuée au profit de l'apparition d'une probabilité de présence

de cette particule sur l'orbitale anti-liante χ'_{A-H}. Ce transfert de charges confère un caractère covalent à la liaison hydrogène (*18,19*).

Ces composantes ont été analysées grâce à la mécanique quantique par *BRATOZ* (*18,19*). *COULSON* (*31*) a quantitativement estimé leurs contributions à l'énergie de la liaison O - H -- O et comparé le résultat obtenu à la valeur expérimentale, tirée de l'enthalpie de sublimation de la glace; les chiffres sont rassemblés sur le tableau ci-dessous.

Energie théorique de liaison		Energie expérimentale de Liaison
Contribution électrostatique	- 6 Kcal	
Répulsion	+ 5,4 Kcal	
Transfert de charge	- 8 Kcal	
Total	- 8,6 Kcal	- 6,1 Kcal

Tableau n° XXXVII

Comparaison entre les énergies théorique et expérimentale de la liaison hydrogène O - H -- O dans la glace

PAULING (*122*) donne pour la liaison N - H -- O à partir de déterminations faites sur les cristaux d'urée, de dicétopipérazine ou de glycine une énergie de - *4 Kcal*.

En infra-rouge la fonction alcool secondaire du cholestérol se caractérise par une fréquence de bande qui se situe à *3630* cm^{-1} (*43*). Cette fréquence est abaissée à *3580* cm^{-1} par la liaison hydrogène (*73*). Le transfert électronique sur l'orbitale anti-liante χ'_{O-H} affaiblit la constante de force de l'oscillateur O - H et de ce fait sa fréquence fondamentale (*18,19*). L'intensité intégrée de la bande à *3580* cm^{-1} est augmentée ; cet élargissement structural est en rapport avec un accroissement de polarité du système O - H -- A, qui accentue l'anharmonicité des vibrations d'élongation ou de déformation de l'hydroxyle O - H. Les modifications spectrales sont intéressantes pour la détection d'une liaison hydrogène.

B/- CONTRIBUTION DE LA LIAISON HYDROGENE AUX POSSIBILITES D'ASSOCIATION DU CHOLESTEROL

JENSEN (65) a constaté que le cholestérol est soluble dans le poly-oxy éthylène glycol (P.O.E.G.) et que la solution obtenue se disperse en phase aqueuse sous une forme lactescente et stable. Dans l'association au P.O.E.G., la liaison hydrogène solidarise certainement l'hydroxyle stérolique et l'oxygène du pont époxyde.

Elle peut également unir pour des distances comprises entre 2,3 et 3 Å, les liaisons polaires du cholestérol aux sites P - O^- des phospholipides, N^+ - H et C - O^- des hélices protidiques, à une molécule d'eau. Le potentiel attractif mis en jeu est supérieur à l'énergie d'agitation thermique (- 0,62 à - 0,93 Kcal/mole) ; il varie entre - 2 et - 7 Kcal.

Considérons les interactions des dipôles $\vec{\mu}$ (C-O) et $\vec{\mu}$ (O-H) du cholestérol avec les groupements ioniques hydratés CO_2^-, NH_3^+ des protéines pour des distances comprises entre 4 et 8 Å. Entre charge ionique et dipôle du cholestérol, une ou deux molécules d'eau, associées entre elles et aux sites en regard par liaison hydrogène, servent éventuellement de trait d'union. Plusieurs types de ponts hydriques sont possibles, comme l'indique la figure ci-dessous.

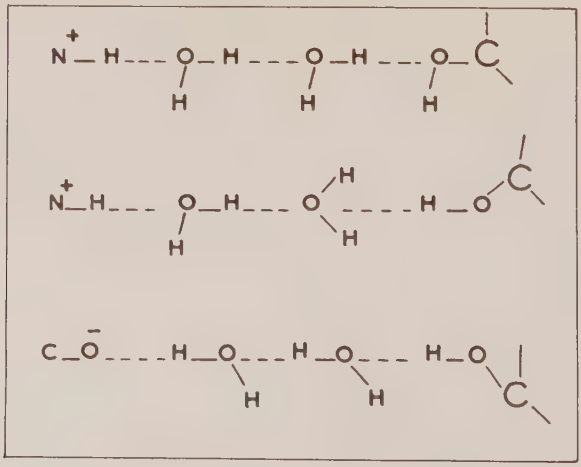


Fig. 41

Ponts hydriques entre groupements polaires du cholestérol et charges ioniques en regard

L'énergie d'association, mise en jeu par chaque liaison hydrogène, est comprise entre - 5 et - 7 Kcal. L'attraction charge-dipôle serait très faible en phase aqueuse ; elle se trouve considérablement renforcée par le pont hydrique.

Les ponts hydriques ont une durée d'existence liée à l'orientation convenable des molécules d'eau. Si des influences externes suffisantes désorganisent cet agencement, le pont disparaît et les partenaires en regard se désolidarisent. Avec KLOTZ (81), nous concluons que l'eau est un élément structural actif.

Entre hydroxyles immédiatement voisins de deux molécules de cholestérol, la liaison hydrogène intervient directement. Si ces hydroxyles en regard portent chacun une molécule d'eau, ils peuvent encore se solidariser par constitution d'un pont hydrique. Ces modes d'union ont une contribution certainement importante à la cohésion des cristaux de cholestérol anhydre ou monohydraté.

V - CONCLUSION DE LA SECTION II

Les rôles, joués dans les mécanismes d'association par les différentes grandeurs électrostatiques du cholestérol, ont été étudiés. Les charges nettes des atomes présentent avec leurs homologues d'une molécule adjacente des interactions, dont le bilan est ou tout-à-fait négligeable ou notable ; leur détermination et la connaissance du diélectrique séparant les sites actifs en regard sont indispensables pour apprécier ces influences coulombiennes.

Dans les associations du cholestérol avec des molécules de la taille des phospholipides ou avec des hélices protéiques, la distribution des charges nettes, considérée dans son ensemble, n'est pas fonctionnellement équivalente au dipôle global.

Les liaisons polaires C-O et O-H du cholestérol, mettent en jeu des interactions localisées. Ces dipôles ne s'unissent qu'à une charge ionique voisine (groupements NH_3^+ ou CO_2^- des hélices protéiques, ions N^+ ou PO_3^- de la choline des phospholipides). Trois types différents d'attraction sont possibles selon la distance des sites.

- A très courte distance ($2,4 < D < 3$ Å) intervient la liaison hydrogène, dont l'énergie varie de - 4 à - 8 Kcal.

- A distance moyenne ($5 < D < 8$ Å), l'union est possible par pont hydrique. L'énergie mise en jeu varie de - 6 à - 8 Kcal.

- A des distances variables (de 3 à 10 Å) avec milieu interstitiel vide, peut exister un effet charge-dipôle pour des partenaires très proches ($3 < D < 4$ Å) son énergie atteint - 10 Kcal.

Ces trois type d'association sont des liaisons fortes, supérieures à l'agitation thermique. La présence entre les sites actifs de molécules d'eau sans disposition favorable affaiblit les attractions électrostatiques, qui deviennent vingt fois plus faibles.

———m———

TROISIEME PARTIE

POSSIBILITES DU CHOLESTEROL DE METTRE EN JEU DES FORCES DE COHESION ET DE REPULSION

La Seconde Partie montre que le cholestérol présente deux liaisons polaires C_3 - O, O - H et un noyau cyclopentano-phénanthrénique, une chaîne latérale en première approximation apolaires. Au niveau des structures biologiques comme les lipoprotéines, les figures de myéline, les membranes cellulaires, le cholestérol est associé à des phospholipides ou même des hélices protidiques [*VANDENHEUVEL (169), FINEAN (47), VAN DEENEN (168), AUBERTIN (4)*]. Dans ces complexes, parties polaires et apolaires sont respectivement en regard ; cet arrangement correspond au maximum de stabilité (*33,34*). Nous avons analysé les interactions des groupes polaires (*SECTION II, Seconde Partie*) ; il reste à rechercher les possibilités d'attraction du noyau et de la chaîne latérale stérolique vis-à-vis d'une structure voisine, à liaisons localisées et apolaires : chaînes paraffiniques des phospholipides ou des hélices protidiques, dont l'apolarité est confirmée par les diagrammes moléculaires de l'iso-octane (*p. 73 à 79*). Selon *TAVEAU (162)* et *DERVICHIAN (40,41)*, les forces de London seraient responsables de l'énergie de cohésion entre configuration apolaires adjacentes. Nous analyserons qualitativement et quantitativement le mécanisme de ces interactions.

Lorsque les contours de *VAN DER WAALS* du cholestérol et d'une molécule à liaisons localisées sont immédiatement en regard ou même se recouvrent, des répulsions prennent naissance ; nous étudierons leur nature.

SECTION I

ETUDE PAR LA MECANIQUE QUANTIQUE DES FORCES DE COHESION ET DE REPULSION

Chaque orbitale orthonormée de liaison du cholestérol peut être considérée comme un site indépendant ; les corrélations électroniques avec les liaisons issues du même atome sont nulles. Les effets de *LONDON*, définis *page 11* comme des interactions de dipôles électroniques instantanés, sont négligeables entre sites polaires, mais interviennent exclusivement entre sites apolaires.

Une liaison apolaire du cycle cyclopentanophénanthrénique ou de la chaîne latérale isooctanoïde du cholestérol exerce sur la liaison apolaire en regard d'une molécule adjacente (phospholipides, hélices protidiques) des attractions de *LONDON*, qui seront quantitativement analysées. La distance D des partenaires se définit comme séparant les positions moyennes de leurs barycentres électroniques respectifs. L'étude du potentiel attractif en fonction de D constitue le premier chapitre.

Si la distance devient suffisamment faible ($D < 3$ Å), les orbitales des liaisons en regard se recouvrent. Des forces répulsives s'exercent entre les sites ; leur étude fera l'objet du deuxième chapitre.

CHAPITRE I

ATTRACTIONS DE LONDON-VAN DER WAALS ENTRE LIAISONS LOCALISEES

Nous définissons d'abord l'expression analytique d'un dipôle instantané de liaison. Le potentiel d'interaction entre dipôles instantanés est explicité ensuite.

Les influences dipôle-dipôle perturbent la densité électronique d'un couple de liaisons localisées en regard. Nous choisissons a priori la fonction d'onde caractéristique de ce système.

L'application de la méthode variationnelle de *HASSE (58)* conduit à l'énergie attractive. Celle-ci est évaluée numériquement pour des orientations relatives particulières des liaisons apolaires du cholestérol et des liaisons apolaires en regard de molécules adjacentes.

Une seconde possibilité d'estimation des énergies attractives entre liaisons apolaires σ par introduction des polarisabilités moyennes est présentée dans l'hypothèse où les partenaires sont isotropes vis-à-vis de cette grandeur physique.

L'ensemble des résultats théoriques obtenus sera discuté.

Nous analyserons en dernier lieu les propriétés caractéristiques des forces de *LONDON*.

A/- DIPOLE INSTANTANE DE LIAISON - POTENTIEL DE PERTURBATION ET FONCTION D'ONDE DU SYSTEME CONSTITUE PAR DEUX LIAISONS LOCALISEES EN REGARD

Considérons deux liaisons localisées $A_1 - B_1$ et $A_2 - B_2$ situées à la distance D l'une de l'autre avec milieu interstitiel vide (*Fig. 42*). Chacune d'elles peut être simple, double ou triple. Le système est rapporté à un référentiel O X Y Z. Appelons x(i), y(i), z(i) les coordonnées d'un électron de valence i.

Pour chaque liaison les composantes du dipôle instantané s'écrivent :

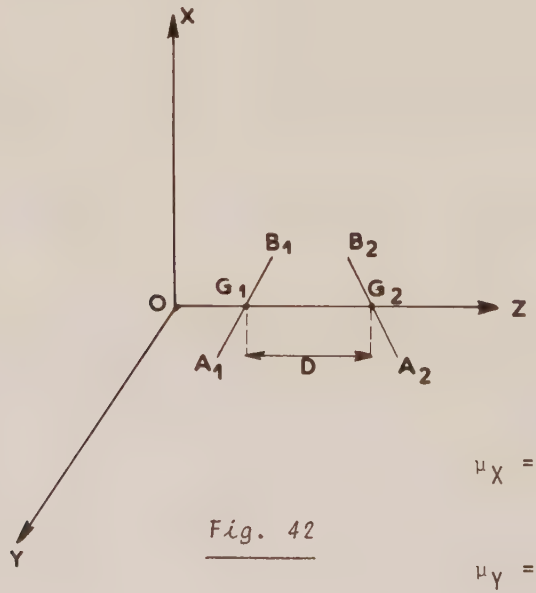


Fig. 42

Interaction A_1-B_1, A_2-B_2

$$\mu_X = e \sum_i x(i) = e X$$

$$\mu_Y = e \sum_i y(i) = e Y$$

$$\mu_Z = e \sum_i z(i) = e Z$$

La sommation se fait sur l'ensemble des électrons de la liaison.

Entre deux dipôles instantanés, l'interaction est :

$$U = \frac{e^2}{D^3} (X_1X_2 + Y_1Y_2 - 2\,Z_1Z_2) \qquad (XII) \quad (8)$$

B/- RECHERCHE PAR LA METHODE VARIATIONNELLE DE L'ENERGIE GLOBALE DU SYSTEME CONSTITUE PAR DEUX LIAISONS LOCALISEES EN REGARD

L'hamiltonien de ce système est :

$$\hat{\pi} = \hat{H}_1 + \hat{H}_2 + U$$

$\hat{H}_1$ est l'hamiltonien relatif à la liaison A_1 - B_1

$\hat{H}_2$ est l'hamiltonien relatif à la liaison A_2 - B_2

U est le potentiel de perturbation, donné par la relation (XII) *page 152*.

L'énergie totale est :

$$W_T = \int \psi \, \hat{\pi} \, \psi \, d\tau,$$

ψ étant la fonction d'onde du système, définie a priori au paragraphe I, relation XIII, *page 153*.

L'intégrale W_T se développe en prenant $N^2 = 1$ au deuxième ordre près :

$$W_T = \int (1+\lambda X_1X_2+\mu Y_1Y_2+\nu Z_1Z_2)\phi_1\phi_2(\hat{H}_1+\hat{H}_2+U)(1+\lambda X_1X_2+\mu Y_1Y_2+\nu Z_1Z_2)\phi_1\phi_2 d\tau$$

1/- *DEVELOPPEMENT ET REDUCTION DE L'INTEGRALE* W_T

a/- *COEFFICIENT* S_o *DU TERME D'ORDRE NUL EN* λ, μ, ν.

$$S_o = \int \phi_1\phi_2 \, (\hat{H}_1 + \hat{H}_2 + U)\phi_1\phi_2 \, d\tau$$

$$S_o = \int \phi_1\hat{H}_1\phi_1 d\tau_1 + \int \phi_2\hat{H}_2\phi_2 \, d\tau_2 + \int \phi_1\phi_2 \, U\phi_1\phi_2 \, d\tau$$

- Les deux premiers termes sont respectivement les énergies fondamentales W_1 et W_2 des liaisons isolées.

- Le troisième terme se développe en explicitant le potentiel de perturbation U (formule XII, p. 152).

$$\int \phi_1\phi_2\, U\phi_1\phi_2 d\tau = \frac{e^2}{D^3}\left(\int {\phi_1}^2 X_1 d\tau_1 \int {\phi_2}^2 X_2 d\tau_2 + \int {\phi_1}^2 Y_1 d\tau_1 \int {\phi_2}^2 Y_2 d\tau_2 - 2\int {\phi_1}^2 Z_1 d\tau_1 \int {\phi_2}^2 Z_2 d\tau_2\right)$$

Toutes les intégrales entre crochets étant impaires, ce terme est nul.

Il reste :

$$S_o = W_1 + W_2$$

b/- COEFFICIENTS S DES TERMES DU PREMIER ORDRE EN λ, μ, ν :

α)- Coefficient de λ :

$$S_\lambda = \int X_1X_2\phi_1\phi_2(\hat{H}_1+\hat{H}_2+U)\ \phi_1\phi_2 d\tau + \int \phi_1\phi_2(\hat{H}_1+\hat{H}_2+U)\ X_1X_2\phi_1\phi_2\, d\tau.$$

Ces deux intégrales sont égales par suite de l'hermiticité de l'opérateur : $\hat{\pi} = (\hat{H}_1 + \hat{H}_2 + U)$ (84)

et $S_\lambda = 2\int X_1X_2\phi_1\phi_2\ (\hat{H}_1 + \hat{H}_2 + U)\phi_1\phi_2\ d\tau.$

Cette expression se décompose en trois termes :

(1) $\int X_1X_2\phi_1\phi_2\hat{H}_1\phi_1\phi_2\ d\tau$

En séparant les variables et en remarquant que $\hat{H}_1\ \phi_1 = W_1\phi_1$, nous arrivons au produit nul de deux intégrales impaires.

$$\int X_1\phi_1\hat{H}_1\phi_1\ d\tau_1 \int X_2{\phi_2}^2\ d\tau_2 = W_1\int X_1{\phi_1}^2\ d\tau_1 \int X_2{\phi_2}^2\ d\tau_2 = 0$$

(2) $\int X_1X_2\phi_1\phi_2\ \hat{H}_2\phi_1\phi_2\ d\tau = 0$ pour les mêmes raisons.

$$(3)\quad \int X_1X_2\phi_1\phi_2 U\phi_1\phi_2 d\tau = \frac{e^2}{D^3}\left(\int X_1^2\phi_1^2 d\tau_1 \int X_2^2\phi_2^2 d\tau_2 + \int X_1Y_1\phi_1^2 d\tau_1 \int X_2Y_2\phi_2^2 d\tau_2 - 2 \int X_1Z_1\phi_1^2 d\tau_1 \int X_2Z_2\phi_2^2 d\tau_2 \int X_2Z_2\phi_2^2 d\tau_2 \right)$$

Les intégrales de symétrie impaire des deuxième et troisième termes étant nulles, il reste :

$$S_\lambda = \frac{2\ e^2}{D^3} \cdot \overline{X_1^2} \cdot \overline{X_2^2}$$

β)- Coefficients S de μ et ν :

$$S_\mu = \frac{2\ e^2}{D^3} \cdot \overline{Y_1^2} \cdot \overline{Y_2^2}$$

$$S_\nu = \frac{4\ e^2}{D^3} \cdot \overline{Z_1^2} \cdot \overline{Z_2^2}$$

c/- *COEFFICIENTS S DES TERMES CROISES EN λμ, μν, λν*

α)- $S_{\lambda\mu}$

$$S_{\lambda\mu} = 2\int X_1X_2\phi_1\phi_2 \left(\hat{H}_1 + \hat{H}_2 + U\right) Y_1Y_2\phi_1\phi_2\, d\tau$$

En développant nous obtenons trois termes nuls :

$$(1)\quad \int X_1X_2\phi_1\phi_2\hat{H}_1Y_1Y_2\phi_1\phi_2 d\tau = \int X_1\phi_1\hat{H}_1Y_1\phi_1 d\tau_1 \int X_2Y_2\phi_2^2 d\tau_2 = 0.$$

La deuxième intégrale du produit étant impaire :

$$(2)\quad \int X_1X_2\phi_1\phi_2\hat{H}_2Y_1Y_2\phi_1\phi_2 d\tau = 0 \text{ pour les mêmes raisons.}$$

$$(3)\quad \int X_1X_2\phi_1\phi_2 U Y_1Y_2\phi_1\phi_2 d\tau = \frac{e^2}{D^3}\left(\int X_1^2Y_1\phi_1^2 d\tau_1 \int X_2^2Y_2\phi_2^2 d\tau_2 + \int X_1Y_1^2\phi_1^2 d\tau_1 \int X_2Y_2\phi_2^2 d\tau_2 - 2 \int X_1Y_1Z_1\phi_1^2 d\tau_1 \int X_2Y_2Z_2\phi_2^2 d\tau_2 \right)$$

Le terme (3) est nul, car toutes les intégrales sont de symétrie impaire.

Ainsi :

$$S_{\lambda\mu} = 0$$

β) $S_{\mu\nu} = S_{\lambda\nu} = 0$; les termes qui composent ces coefficients, ont les mêmes caractères de symétrie que ceux de $S_{\lambda\mu}$.

d/- TERMES CARRES en λ^2, μ^2, ν^2.

α)- Coefficient S de λ^2.

$$S_{\lambda^2} = \int X_1 X_2 \phi_1 \phi_2 \, (\hat{H}_1 + \hat{H}_2 + U) \, X_1 X_2 \phi_1 \phi_2 \, d\tau$$

Développement :

$$(1) \quad \int X_1 X_2 \phi_1 \phi_2 \hat{H}_1 X_1 X_2 \phi_1 \phi_2 \, d\tau = \overline{X_2^2} \cdot \int X_1 \phi_1 \hat{H}_1 X_1 \phi_1 d\tau_1$$

Nous démontrerons en appendice (*voir p. 253*) que :

$$\int X_1 \phi_1 \hat{H}_1 X_1 \phi_1 \, d\tau_1 = W_1 \cdot \overline{X_1^2} + n_1 \frac{\hbar^2}{2m_0}, \text{ expression où:}$$

$\hbar = \frac{h}{2\pi}$; h est la constante de PLANCK

m_0 = masse de l'électron

n_1 = nombre d'électrons de la liaison $A_1 - B_1$

D'où :

$$\int X_1 X_2 \phi_1 \phi_2 \hat{H}_1 X_1 X_2 d\tau = W_1 \, \overline{X_1^2} \cdot \overline{X_1^2} + n_1 \frac{\hbar^2}{2m_0} \, \overline{X_2^2}$$

$$(2) \quad \int X_1 X_2 \phi_1 \phi_2 \hat{H}_1 X_1 X_2 \phi_1 \phi_2 \, d\tau = W_1 \, \overline{X_1^2} \cdot \overline{X_2^2} + n_1 \frac{\hbar}{2m_0} \, \overline{X_2^2}$$

(3) $\int X_1 X_2 \phi_1 \phi_2 U \; X_1 X_2 \phi_1 \phi_2 d\tau = 0$; toutes les intégrales intervenant dans le développement sont impaires.

Il vient en définitive :

$$S_{\lambda 2} = (W_1 + W_2)\, \overline{X_1^2}\; \overline{X_2^2} + \frac{\hbar^2}{2 m_o} (n_1 \overline{X_2^2} + n_2 \overline{X_1^2})$$

β)- Coefficients S de μ^2 et ν^2 :

$$S_{\mu 2} = (W_1 + W_2)\, \overline{Y_1^2}\; \overline{Y_2^2} + \frac{\hbar^2}{2 m_o} (n_1 \overline{Y_2^2} + n_2 \overline{Y_1^2})$$

$$S_{\nu 2} = (W_1 + W_2)\, \overline{Z_1^2}\; \overline{Z_2^2} + \frac{\hbar^2}{2 m_o} (n_1 \overline{Z_2^2} + n_2 \overline{Z_1^2})$$

2/- EXPRESSION DEVELOPPEE DE W_T

En groupant les termes obtenus après réduction, nous obtenons :

$$W_T = \left(W_1 + W_2\right)\left(1 + \lambda^2\, \overline{X_1^2}\; \overline{X_2^2} + \mu^2\, \overline{Y_1^2}\; \overline{Y_2^2} + \nu^2\, \overline{Z_1^2}\; \overline{Z_2^2}\right)$$

$$+ \frac{e^2}{D^3} \left(\lambda\, \overline{X_1^2}\; \overline{X_2^2} + \mu\, \overline{Y_1^2}\; \overline{Y_2^2} - 2\nu\, \overline{Z_1^2}\; \overline{Z_2^2}\right) \qquad \text{(u.a)}$$

$$+ \frac{\hbar^2}{2m_o} \left[\lambda^2 \left(n_1 \overline{X_2^2} + n_2 \overline{X_1^2}\right) + \mu^2 \left(n_1 \overline{Y_2^2} + n_2 \overline{Y_1^2}\right) + \nu^2 \left(n_1 \overline{Z_2^2} + n_2 \overline{Z_1^2}\right) \right]$$

En tenant compte de la normalisation de la fonction ψ, le premier terme se réduit à $(W_1 + W_2)$.

3/- APPLICATION DE LA METHODE VARIATIONNELLE

L'énergie W_T est une fonction des paramètres variationnels λ, μ, ν. La meilleure valeur de l'énergie correspond au minimum de cette fonction par rapport aux variables λ, μ, ν.

La différentielle totale de W_T doit être nulle.

$$d W_T = \frac{\delta W_T}{\delta \lambda}\, d\lambda + \frac{\delta W_T}{\delta \mu}\, d\mu + \frac{\delta W_T}{\delta \nu}\, d\nu \quad ;$$

$d\lambda$, $d\mu$, $d\nu$ étant différents de zéro, il faut nécessairement que :

$$\frac{\delta W_T}{\delta \lambda} = \frac{\delta W_T}{\delta \mu} = \frac{\delta W_T}{\delta \nu} = 0$$

De ces trois équations nous tirons les valeurs des paramètres λ, μ, ν, qui, portées dans l'expression générale de W_T, donneront l'énergie cherchée.

$$W_T = (W_1 + W_2) - \frac{2 m_o e^4}{h^2} \frac{1}{D^6} \left[\frac{\left(\overline{X_1^2}\ \overline{X_2^2}\right)^2}{n_2 \overline{X_1^2} + n_1 \overline{X_2^2}} + \frac{\left(\overline{Y_1^2}\ \overline{Y_2^2}\right)^2}{n_2 \overline{Y_1^2} + n_1 \overline{Y_2^2}} + \frac{4 \left(\overline{Z_1^2}\ \overline{Z_2^2}\right)^2}{n_2 \overline{Z_1^2} + n_1 \overline{Z_2^2}} \right]$$

$(W_1 + W_2)$ est l'énergie totale du système non perturbé des deux liaisons localisées.

La différence :

$W = W_T - (W_1 + W_2)$ représente l'attraction de *LONDON*.

Cette énergie, exprimée en u.a avec D en u.a, sera finalement :

$$W = - \frac{2}{D^6} \left[\frac{\left(\overline{X_1^2}\ \overline{X_2^2}\right)^2}{n_2 \overline{X_1^2} + n_1 \overline{X_2^2}} + \frac{\left(\overline{Y_1^2}\ \overline{Y_2^2}\right)^2}{n_2 \overline{Y_1^2} + n_1 \overline{Y_2^2}} + 4 \frac{\left(\overline{Z_1^2}\ \overline{Z_2^2}\right)^2}{n_2 \overline{Z_1^2} + n_1 \overline{Z_2^2}} \right] \quad \text{(XIV)}$$

C/- EXPRESSION CALCULABLE DE L'ENERGIE ATTRACTIVE

Les moyennes quadratiques des déplacements électroniques sont repérées par rapport à un référentiel O X Y Z quelconque ; il est impossible de les calculer directement. Elles ne peuvent être déterminées que si elles sont ramenées au trièdre de polarisabilité principale de chaque liaison ; les fonctions d'orbitales s'explicitent analytiquement selon ce trièdre.

Prenons le trièdre de polarisabilité principale de la liaison A_1-B_1 comme référentiel G_1X Y Z ; l'origine

G_1 des coordonnées est la position moyenne du barycentre électronique (*voir Fig. 43*). Les valeurs $\overline{X_1^2}$, $\overline{Y_1^2}$, $\overline{Z_1^2}$ sont directement calculables.

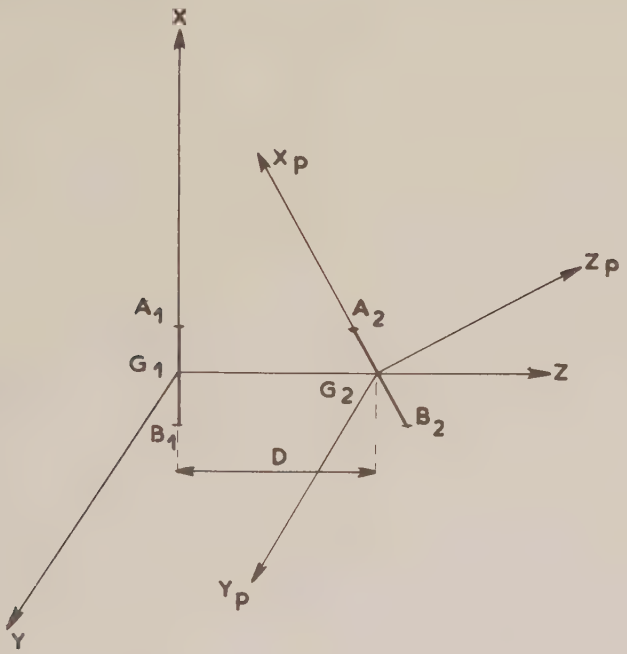


Fig. 43

Trièdres de polarisabilités principales des liaisons A_1-B_1 et A_2-B_2

Les coordonnées du centre de gravité électronique de A_2-B_2 sont X_2, Y_2, Z_2 par rapport à G_1XYZ et X_{2p}, Y_{2p}, Z_{2p} par rapport au trièdre $G_2X_pY_pZ_p$; G_2 est la position moyenne de ce barycentre ; (X_p, Y_p, Z_p) sont les directions principales de polarisabilité.

Entre les deux systèmes de coordonnées nous aurons la relation matricielle de changement d'axes :

$$\begin{pmatrix} X_2 \\ Y_2 \\ Z_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a & b & c \\ d & e & f \\ g & h & i \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_{2,p} \\ Y_{2,p} \\ Z_{2,p} \end{pmatrix}$$

a, b, c, ..., g, h, i sont les neuf cosinus directeurs, qui définissent $G_2X_pY_pZ_p$ par rapport à G_1XYZ.

D'où les relations linéaires :

$$X_2 = a\,X_{2,p} + b\,Y_{2,p} + c\,Z_{2,p}$$

$$X_2^2 = a^2X_{2,p}^2 + 2\,a\,b\,X_{2,p}\,Y_{2,p} + \ldots\ldots$$

$$\overline{X_2^2} = a^2\overline{X_{2,p}^2} + 2\,a\,b\,\overline{X_{2,p}}\;\overline{Y_{2,p}} + \ldots\ldots$$

Les moyennes $\overline{X_{2,p}}$, $\overline{Y_{2,p}}$, $\overline{Z_{2,p}}$ sont nulles, l'origine des coordonnées étant en G_2.

Entre les moyennes quadratiques des déplacements électroniques de la liaison A_2 - B_2, repérées par rapport aux deux trièdres, existe la relation matricielle de passage :

$$\begin{pmatrix} \overline{X_2^2} \\ \overline{X_2^2} \\ \overline{Z_2^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a^2 & b^2 & c^2 \\ d^2 & e^2 & f^2 \\ g^2 & h^2 & i^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \overline{X_{2,p}^2} \\ \overline{Y_{2,p}^2} \\ \overline{Z_{2,p}^2} \end{pmatrix}$$

$\overline{X_{2,p}^2}$, $\overline{Y_{2,p}^2}$, $\overline{Z_{2,p}^2}$ sont directement calculables.

La formule *XIV, p. 150*, devient :

$$W = -\frac{2}{D^6}\left[\frac{\left(\overline{X_1^2}\right)^2\left(a^2\overline{X_{2,p}^2} + b^2\overline{Y_{2,p}^2} + c^2\overline{Z_{2,p}^2}\right)^2}{n_2\overline{X_1^2} + n_1\left(a^2\overline{X_{2,p}^2} + b^2\overline{Y_{2,p}^2} + c^2\overline{Z_{2,p}^2}\right)} + \frac{\left(\overline{Y_1^2}\right)^2\left(d^2\overline{X_{2,p}^2} + e^2\overline{Y_{2,p}^2} + f^2\overline{Z_{2,p}^2}\right)^2}{n_2\overline{Y_1^2} + n_1\left(d^2\overline{X_{2,p}^2} + e^2\overline{Y_{2,p}^2} + f^2\overline{Z_{2,p}^2}\right)}\right.$$

$$\left. + \frac{4\left(\overline{Z_1^2}\right)^2\left(g^2\overline{X_{2,p}^2} + h^2\overline{Y_{2,p}^2} + i^2\overline{Z_{2,p}^2}\right)^2}{n_2\overline{Z_1^2} + n_1\left(g^2\overline{X_{2,p}^2} + h^2\overline{Y_{2,p}^2} + i^2\overline{Z_{2,p}^2}\right)}\right] \qquad (XV)$$

Cette expression détermine en u.a l'attraction qui s'exerce entre deux liaisons en tenant compte de leur orientation relative. Elle se met sous la forme :

$$W = - \frac{A}{D^6} ,$$

où A est le coefficient d'interaction (en u.a).

D/- ETUDE DES INTERACTIONS DE *LONDON* ENTRE LIAISONS APOLAIRES $C_{sp^3} - C_{sp^3}$, $C_{sp^3} - H$, $C_{sp^2} = C_{sp^2}$

Ces liaisons apolaires constituent non seulement le cycle cyclo-pentanophénanthrénique et la chaîne latérale iso-octanoïde du cholestérol, mais aussi les chaînes d'acides gras des phospholipides et des triglycérides, les groupements apolaires des hélices protidiques. Elles sont définies par les moyennes simples et quadratiques des déplacements de leurs barycentres électroniques, données que nous déterminons en premier lieu.

Nous calculons ensuite le coefficient A d'interaction pour un couple de liaisons apolaires en regard. L'énergie attractive à une distance donnée D en découle directement.

1/- *RECHERCHE DU BARYCENTRE ELECTRONIQUE PERMANENT D'UNE LIAISON*

a/- *LIAISONS* $C_{sp^3} - C_{sp^3}$ *et* $C_{sp^2} = C_{sp^2}$.

Pour des raisons de symétrie, il se situe sur l'axe des coeurs à équidistance des deux partenaires.

b/- *LIAISON* $C_{sp^3} - H$.

Elle est supposée entièrement apolaire.

Chaque électron est piloté par l'orbitale bicentrique de fonction orthonormée :

$$\sigma_{C-H} = \frac{1}{2\sqrt{1 + \Delta_\sigma^2}} \left(\phi_{C_{(sp^3)}} + \phi_{H_{(s)}} \right)$$

Les orbitales atomiques $\phi_{C_{(sp^3)}}$ et $\phi_{H_{(s)}}$ sont respectivement décrites dans l'approximation hydrogénoïde *page 55* et *page 49*.

Δ_σ est l'intégrale de recouvrement entre les orbitales atomiques ϕ_C et ϕ_H.

La fonction biélectronique, donnée par le déterminant de *SLATER*, est antisymétrique par rapport à l'échange des deux électrons.

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} \end{vmatrix}$$

La barre indique l'inversion du spin.

$\frac{1}{\sqrt{2}}$ *est un facteur de normalisation.*

C_{sp^3}—H a une symétrie axiale et son centre électronique est en moyenne sur l'axe O Z des coeurs (*Fig. 44*).

Le déplacement instantané selon O Z du barycentre des électrons est, en prenant comme origine le coeur du carbone :

$$Z = z(1) + z(2)$$

et sa moyenne quantique se calcule par l'intégrale :

$$Z = \frac{1}{2} \left(\begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} \end{vmatrix} \left(z(1) + z(2) \right) \begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} \end{vmatrix} \right) d\tau_1 \, d\tau_2$$

Après développement, réduction des termes, intégration sur les variables de spin, il vient :

$$Z = 2 \int z \, \sigma^2 d\tau$$

($d\tau$ *élément différentiel portant sur les variables d'espace*)

Les tables de *KOTANI (82)* donnent pour cette intégrale monoélectronique bicentrique :

$$\int z\, \sigma^2\, d\tau = 0{,}7450 \text{ u.a}$$

C

Fig . 44

B

Barycentre électronique permanent de la liaison C-H

Le centre de gravité électronique G_- est en moyenne à *1,490* u.a du carbone (*Fig. 44*).

2/- *MOYENNES QUADRATIQUES DES DEPLACEMENTS ELECTRONIQUES D'UNE LIAISON*

a/- ETUDE SYSTEMATIQUE

α)- Liaison σ (C_{sp^3} - C_{sp^3})

Supposée complètement apolaire, elle est représentée par la fonction monoélectronique, bicentrique et orthonormée :

$$\sigma = \frac{1}{\sqrt{2\ (1 + \Delta_\sigma)}} \left(\phi_{C\,(sp^3)} + \phi_{C\,(sp^3)} \right) \quad ;$$

ϕ_{sp^3} est l'orbitale atomique du carbone en hybridation tétraédrique sp^3. Dans l'approximation hydrogénoïde, son expression analytique, par rapport au trièdre de polarisabilité principale, a été développée *page 55*. Δ_σ est l'intégrale de recouvrement des deux orbitales atomiques en regard.

$$\Delta_\sigma = \int \phi_{C\,(sp^3)}\ \phi_{C\,(sp^3)}\ d\tau \quad .$$

La fonction biélectronique, bicentrique de liaison est donnée par le déterminant de *SLATER* :

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} \end{vmatrix}$$

La liaison est rapportée à son trièdre des polarisabilités principales (*voir Fig. 45*) ; l'axe de symétrie de la liaison est $O\,Z_p$. Selon ce référentiel :

$$X_p^2 = Y_p^2 = x(1)^2 + x(2)^2 + 2\,x(1)\,x(2)$$

$$Z_p^2 = z(1)^2 + z(2)^2 + 2\,z(1)\,z(2)$$

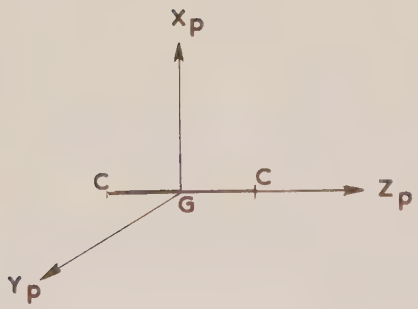


Fig. 45

Trièdre des polarisabilités principales de la liaison $C_{sp^3} - C_{sp^3}$

En passant à la moyenne quantique :

$$\overline{X_p^2} = \frac{1}{2} \left\langle \begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} \end{vmatrix} \left(x(1)^2 + x(2)^2 + 2\,x(1)\,x(2) \right) \begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} \end{vmatrix} \right\rangle d\tau_1\, d\tau$$

Le développement conduit à des termes carrés et croisés.

- *TERMES CARRES* -

$$\left\langle \sigma(1)\,\overline{\sigma(2)} \left(x(1)^2 + x(2)^2 \right) \sigma(1)\,\overline{\sigma(2)} \right\rangle d\tau_1\, d\tau_2 = 2 \left\langle x^2 \sigma^2 d\tau \right.,$$

après séparation des variables et intégration sur les fonctions de spin.

- *TERMES CROISES* -

$$\iint \sigma(1)\,\overline{\sigma(2)} \times (1) \times (2)\,\sigma(2)\,\overline{\sigma(1)}\,d\tau = \int \sigma(1) \times (1)\,\overline{\sigma(1)}\,d\tau_1 \int \sigma(2) \times (2)\,\overline{\sigma(2)}\,d\tau_2 = 0,$$

les fonctions de spin étant orthonormées.

D'où :

$$\overline{X_p^{\,2}} = \overline{Y_p^{\,2}} = 2\int x^2\,\sigma^2\,d\tau$$

$$\overline{Z_p^{\,2}} = 2\int z^2\,\sigma^2\,d\tau$$

Les intégrales monoélectroniques, bicentriques, $\int x^2\,\sigma^2\,d\tau$ et $\int z^2\,\sigma^2\,d\tau$ sont données par les tables de *KOTANI (82)*

$$\int x^2\,\sigma^2\,d\tau = 0{,}7110 \text{ u.a}$$

$$\int z^2\,\sigma^2\,d\tau = 0{,}9425 \text{ u.a}$$

Les moyennes sont portées sur le *Tableau XXXVIII, page 172.*

β)- Liaison $\sigma\ C_{sp^3} - H$

Un calcul tout à fait analogue au précédent conduit à :

$$\overline{X_p^{\,2}} = \overline{Y_p^{\,2}} = 2\int x^2\,\sigma^2_{(C-H)}\,d\tau$$

$$\overline{Z_p^{\,2}} = 2\int z^2\,\sigma^2_{(C-H)}\,d\tau$$

Les tables de *KOTANI (82)* donnent :

$$\int x^2 \, \sigma^2_{(C\text{-}H)} \, d\tau = 0{,}8580 \text{ u.a}$$

$$\int z^2 \, \sigma^2_{(C\text{-}H)} \, d\tau = 1{,}0070 \text{ u.a}$$

Les moyennes quadratiques sont portées sur le *Tableau XXXVIII, page 172.*

γ)- Liaison σ,π : $C_{sp^2} = C_{sp^2}$

Cette liaison, quadriélectronique, bicentrique, est représentée par le déterminant de *SLATER* :

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{24}} \begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} & \pi(1) & \overline{\pi(1)} \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} & \pi(2) & \overline{\pi(2)} \\ \sigma(3) & \overline{\sigma(3)} & \pi(3) & \overline{\pi(3)} \\ \sigma(4) & \overline{\sigma(4)} & \pi(4) & \overline{\pi(4)} \end{vmatrix}$$

($\frac{1}{\sqrt{24}}$ *est le facteur de normalisation*)

Les fonctions σ et π sont considérées comme totalement apolaires et leurs expressions orthonormées s'écrivent :

$$\sigma\left(C_{sp^2} - C_{sp^2}\right) = \frac{1}{\sqrt{2\,(1 + \Delta_\sigma)}}\left(\phi_{sp^2} + \phi_{sp^2}\right)$$

$$\pi\left(C = C\right) = \frac{1}{\sqrt{2\,(1 + \Delta_\pi)}}\left(\phi_{2p} + \phi_{2p}\right)$$

Δ désigne les intégrales de recouvrement.

ϕ_{sp^2} et ϕ_{2p}, orbitales atomiques du carbone, sont respectivement décrites dans l'approximation hydrogénoïde *page 56* et *page 53.*

Calcul de $\left(\overline{X_p^2}\right)_{\sigma,\pi}$:

$$\left(X_p^2\right)_{\sigma,\pi} = x(1)^2 + x(2)^2 + x(3)^2 + x(4)^2 + 2\,x(1)\,x(2) + 2\,x(1)\,x(3) + 2\,x(1)\,x(4) + 2\,x(2)\,x(3) + 2\,x(2)\,x(4) + 2\,x(3)\,x(4)$$

$$\left(\overline{X_p^2}\right)_{\sigma,\pi} = \frac{1}{24} \int \begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} & \pi(1) & \overline{\pi(1)} \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} & \pi(2) & \overline{\pi(2)} \\ \sigma(3) & \overline{\sigma(3)} & \pi(3) & \overline{\pi(3)} \\ \sigma(4) & \overline{\sigma(4)} & \pi(4) & \overline{\pi(4)} \end{vmatrix} \left(X_p^2\right)_{\sigma,\pi} \begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} & \pi(1) & \overline{\pi(1)} \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} & \pi(2) & \overline{\pi(2)} \\ \sigma(3) & \overline{\sigma(3)} & \pi(3) & \overline{\pi(3)} \\ \sigma(4) & \overline{\sigma(4)} & \pi(4) & \overline{\pi(4)} \end{vmatrix} d\,T$$

Le développement de cette intégrale conduit à des termes carrés et termes rectangles. Dans la réduction des des termes, nous tiendrons compte du fait que les fonctions σ, π des variables d'espace et de spin sont orthonormées.

- *TERMES CARRES* -

Le déterminant de gauche fournit le produit des éléments de sa diagonale principale :

$$\left(\sum_{i=1}^{i=4} \overline{x(i)^2}\right)_{\sigma,\pi} = \int \sigma(1)\,\overline{\sigma(2)}\,\pi(3)\,\overline{\pi(4)} \left(\sum_i x(i)^2\right)_{\sigma,\pi} \begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} & \pi(1) & \overline{\pi(1)} \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} & \pi(2) & \overline{\pi(2)} \\ \sigma(3) & \overline{\sigma(3)} & \pi(3) & \overline{\pi(3)} \\ \sigma(4) & \overline{\sigma(4)} & \pi(4) & \overline{\pi(4)} \end{vmatrix} d\,T$$

$$= \int \sigma(1)\,x(1)^2 \begin{vmatrix} \sigma(1) & \overline{\sigma(1)} & \pi(1) & \overline{\pi(1)} \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{vmatrix} d\tau_1 + \int \overline{\sigma(2)}\,x(2)^2 \begin{vmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ \sigma(2) & \overline{\sigma(2)} & \pi(2) & \overline{\pi(2)} \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{vmatrix} d\,T_2$$

$$+ \int \pi(3)\,x(3)^2 \begin{vmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ \sigma(3) & \overline{\sigma(3)} & \pi(3) & \overline{\pi(3)} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{vmatrix} d\tau_3 + \int \pi(4)\,x(4)^2 \begin{vmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ \sigma(4) & \overline{\sigma(4)} & \pi(4) & \overline{\pi(4)} \end{vmatrix} d\,T_4$$

Les déterminants sont respectivement égaux à :

$$\sigma(1),\ \overline{\sigma(2)},\ \pi(3),\ \overline{\pi(4)}$$

D'où, après intégration sur les fonctions de spin, il reste :

$$\left(\sum_{i=1}^{i=4} \overline{x(i)^2}\right)_{\sigma,\pi} = 2\int \sigma^2 x^2\, d\tau + 2\int \pi^2 x^2\, d\tau = \left(\overline{X_p^2}\right)_\sigma + \left(\overline{X_p^2}\right)_\pi$$

- TERMES CROISES -

Les termes croisés sont formés par toutes les intégrales d'échange σ-π non nulles, soit en tout par une coordonnée d'espace χ par exemple quarante huit termes ; chacun d'eux en tenant compte du facteur de normation est de la forme : $-\frac{1}{12}\left|\int \sigma\times\pi\ \tau\right|^2$; de même pour x et y.

$$2\sum_{i<j}\left(\overline{x(i)\ x(j)}\right)_{\sigma,\pi} = -4\left|\int \sigma\times\pi\, d\tau\right|^2$$

D'où pour $\left(\overline{X_p^2}\right)_{\sigma,\pi}$ l'expression suivante :

$$\left(\overline{X_p^2}\right)_{\sigma,\pi} = \left(\overline{X_p^2}\right)_\sigma + \left(\overline{X_p^2}\right)_\pi - 4\left|\int \sigma\ x\ \pi\ d\tau\right|^2$$

Calcul des $\left(\overline{Y_p^2}\right)_{\sigma,\pi}$ et $\left(\overline{Z_p^2}\right)_{\sigma,\pi}$.

Nous obtenons par un calcul identique :

$$\left(\overline{Y_p^2}\right)_{\sigma,\pi} = \left(\overline{Y_p^2}\right)_\sigma + \left(\overline{Y_p^2}\right)_\pi - 4\left|\int \sigma\ y\ \pi\ d\tau\right|^2$$

$$\left(\overline{Z_p^2}\right)_{\sigma,\pi} = \left(\overline{Z_p^2}\right)_\sigma + \left(\overline{Z_p^2}\right)_\pi - 4\left|\int \sigma\ z\ \pi\ d\tau\right|^2$$

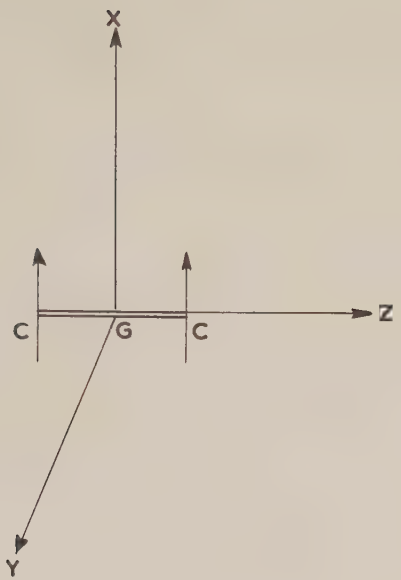


Fig. 46

Liaison (C = C) rapportée à son trièdre des polarisabilités principales

Si O Z est l'axe des coeurs de la liaison (C = C) et O X la direction commune des orbitales π (*voir Fig. 46*), l'intégrale $\int \sigma \; x \; \pi \; d\tau$ est différente de zéro et sa valeur est donnée par les tables de *KOTANI (82)*. Il y a une corrélation électronique le long de O X. La densité électronique π étant nulle sur le plan Y O Z, $\int \sigma \; y \; \pi \; d\tau$ et $\int \sigma \; z \; \pi \; d\tau = 0$.

Les tables de *KOTANI (82)* donnent :

$$\int \sigma^2 \; z^2 \; d\tau = 0{,}6180 \text{ u.a} \; ; \; \int \sigma^2 \; y^2 \; d\tau = \int \sigma^2 \; x^2 \; d\tau = 0{,}7310 \text{ u.a}$$

$$\int \pi^2 \; z^2 \; d\tau = 1{,}9140 \text{ u.a} \; ; \; \int \pi^2 \; y^2 \; d\tau = 0{,}6060 \text{ u.a}$$

$$\int \pi^2 \; x^2 \; d\tau = 1{,}8185 \text{ u.a} \; ; \; \int \sigma \; x\pi \; d\tau = 0{,}6514 \text{ u.a}$$

Les moyennes quadratiques $\left(\overline{X_p^2}\right)_{\sigma,\pi}$, $\left(\overline{Y_p^2}\right)_{\sigma,\pi}$, $\left(\overline{Z_p^2}\right)_{\sigma,\pi}$ sont portées sur le *Tableau XXXVIII*.

b/- BILAN

Pour chaque liaison, nous déterminons également le vecteur radial de déplacement électronique :

$$\vec{R} = \sum_i \vec{r}\,(i)$$

La sommation vectorielle se fait sur tous les électrons de la liaison.

La moyenne quadratique de ce vecteur est le scalaire :

$$\overline{R^2} = \overline{\left(\sum_i \vec{r}\,(i)\right)^2} = \sum_i \overline{r\,(i)^2} + \sum_{i \neq j} \overline{\vec{r}\,(i)\,\vec{r}\,(j)} = \overline{X_p^2} + \overline{Y_p^2} + \overline{Z_p^2}$$

L'ensemble des valeurs $\overline{X_p^2}$, $\overline{Y_p^2}$, $\overline{Z_p^2}$ et $\overline{R^2}$ pour les liaisons étudiées $C_{sp^3} - H$, $C_{sp^3} - C_{sp^3}$, $C_{sp^2} - C_{sp^2}$ sont rassemblées sur le tableau suivant. L'axe des coeurs est O Z ; les orbitales π de la liaison (C = C) pointent selon O X.

Liaisons	$\overline{X_p^2}$ a.u	$\overline{Y_p^2}$ a.u	$\overline{Z_p^2}$ a.u	$\overline{R^2}$ a.u
$C_{sp^3} - C_{sp^3}$	1,4220	1,4220	1,8850	4,7290
$C_{sp^3} - H$	1,7160	1,7160	2,0140	5,4460
$C_{sp^2} - C_{sp^2}$	5,0990	2,6740	5,0640	11,0900

Tableau n° XXXVIII

Moyennes quadratiques des déplacements électroniques relatifs aux liaisons étudiées

Dans l'approximation hydrogénoïde, les moyennes quadratiques des déplacements électroniques selon les axes principaux de symétrie d'une liaison σ diffèrent peu les unes des autres :

$$\left(\overline{X_p^2}\right)_\sigma = \left(\overline{Y_p^2}\right)_\sigma \neq \left(\overline{Z_p^2}\right)_\sigma ,$$

et vis-à-vis de ces grandeurs nous pouvons considérer chaque site σ comme isotrope.

Pour la liaison (σ,π) :

$$\left(\overline{X_p^2}\right)_{\sigma,\pi} \neq \left(\overline{Z_p^2}\right)_{\sigma,\pi} \neq \left(\overline{Y_p^2}\right)_{\sigma,\pi} ;$$

la différence est trop marquée entre $\left(\overline{Z_p^2}\right)_{\sigma,\pi}$ ou $\left(\overline{X_p^2}\right)_{\sigma,\pi}$ et $\left(\overline{Y_p^2}\right)_{\sigma,\pi}$ pour permettre l'approximation d'isotropie des déplacements électroniques.

Les polarisabilités sont directement liées aux mouvements des électrons (70) ; l'hypothèse d'isotropie précédente entraîne l'égalité des polarisabilités principales d'une liaison σ :

$$\alpha_x = \alpha_y = \alpha_z = \frac{1}{3}\,\alpha$$

α_x, α_y, α_z : polarisabilités selon les axes principaux de symétrie de la liaison σ

α : polarisabilité moyenne de la liaison σ

3/- CALCUL DU COEFFICIENT D'INTERACTION A D'UN COUPLE DE LIAISONS APOLAIRES EN REGARD

a/- ETUDE D'ORIENTATIONS RELATIVES PARTICULIERES DES DEUX LIAISONS

Les coefficients attractifs A sont calculés pour certaines dispositions relatives des liaisons C - C, C - H et C = C. La matrice |M| de passage du trièdre des polarisabilités principales d'un partenaire au trièdre homologue de l'autre est choisie unitaire.

$$|M| = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Pour un couple de liaisons σ, seuls interviennent les axes de symétrie. Dans le cas des interactions $\sigma \leftrightarrow \sigma,\pi$ et $\sigma,\pi \leftrightarrow \sigma,\pi$ il faut tenir compte à la fois des directions d'orbitales σ et π.

Nous examinerons trois types d'interactions :

α)- Attractions entre liaisons σ

Les dispositions étudiées sont représentées par les schémas

$a^{(1)}$ $b^{(1)}$ $c^{(1)}$ $d^{(1)}$

du *Tableau n° XXXIX, page 177.*

β)- <u>Attraction entre liaison σ et liaison σ,π.</u>

Les dispositions étudiées sont représentées par les schémas

$a_1^{(2)}$ $b_1^{(2)}$ $c_1^{(2)}$ $d^{(2)}$

$a_2^{(2)}$ $b_2^{(2)}$ $c_2^{(2)}$

du *Tableau n° XXXIX, page 177.*

γ)- <u>Attractions entre liaisons σ,π et σ,π.</u>

Les dispositions étudiées correspondent aux schémas du *Tableau n° XXXIX, page 177,* numérotés :

$a_1^{(3)}$ $b_1^{(3)}$ $c_1^{(3)}$ $d_1^{(3)}$

$a_2^{(3)}$ $b_2^{(3)}$ $c_2^{(3)}$ $d_2^{(3)}$

$a_3^{(3)}$ $c_3^{(3)}$

Pour l'une quelconque des situations étudiées, nous calculons le coefficient d'interaction A, porté avec le numéro du schéma correspondant sur le *Tableau n° XXXIX, page 177.*

A chaque type d'attraction est rattachée la moyenne arithmétique A_m du coefficient A selon toutes les orientations considérées.

b/- HYPOTHESE DE L'ISOTROPIE DES LIAISONS σ VIS-A-VIS DES POLARISABILITES

Les moyennes quadratiques des déplacements électroniques sont dans cette hypothèse considérées comme égales selon les axes de polarisabilités principales.

$$\overline{X^2} = \overline{Y^2} = \overline{Z^2} = \frac{\overline{R^2}}{3}$$

La relation XIV, *page 160*, devient :

$$W_i = -\frac{2}{9}\frac{1}{D^6}\frac{\left(\overline{R_1^2}\ \overline{R_2^2}\right)^2}{\overline{R_1^2} + \overline{R_2^2}} = -\frac{A_i}{D^6} \quad u.a \qquad (XVI)$$

Le coefficient A_i, exprimé en u.a, est évalué dans l'hypothèse de l'isotropie pour les trois types d'attractions σ ↔ σ :

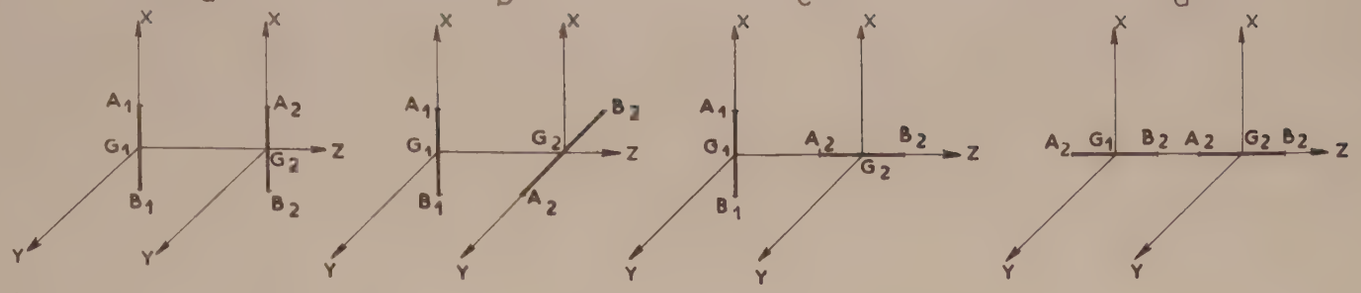
C-C↔C-C, C-H↔C-C, C-H↔C-H

c/- LES RESULTATS

L'ensemble des coefficients d'interaction A figure sur le *Tableau n° XL, page 181.*

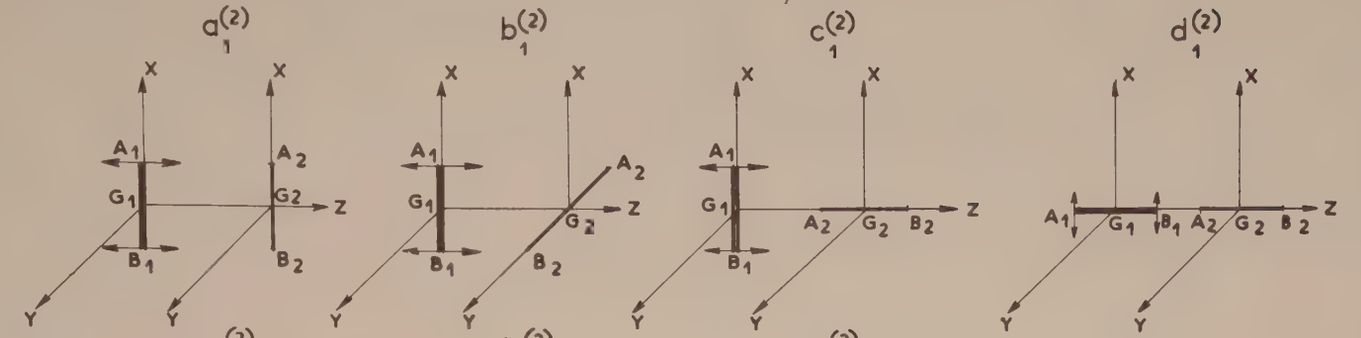
1. ATTRACTIONS ENTRE LIAISONS σ

$a^{(1)}$ $b^{(1)}$ $c^{(1)}$ $d^{(1)}$

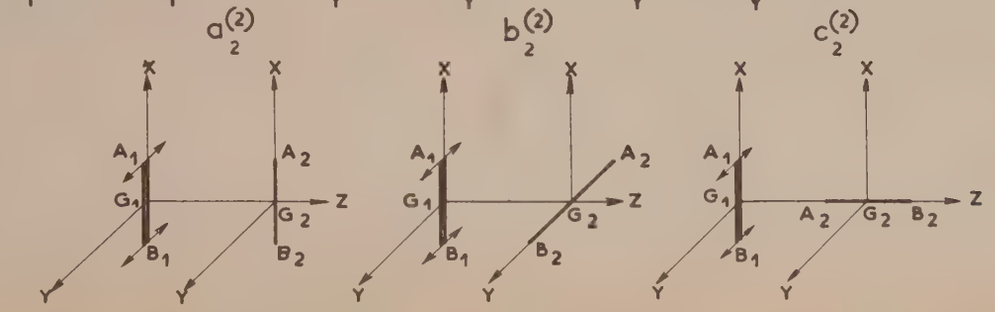


2. ATTRACTIONS ENTRE LIAISON σ ET LIAISON σ, π

$a_1^{(2)}$ $b_1^{(2)}$ $c_1^{(2)}$ $d_1^{(2)}$

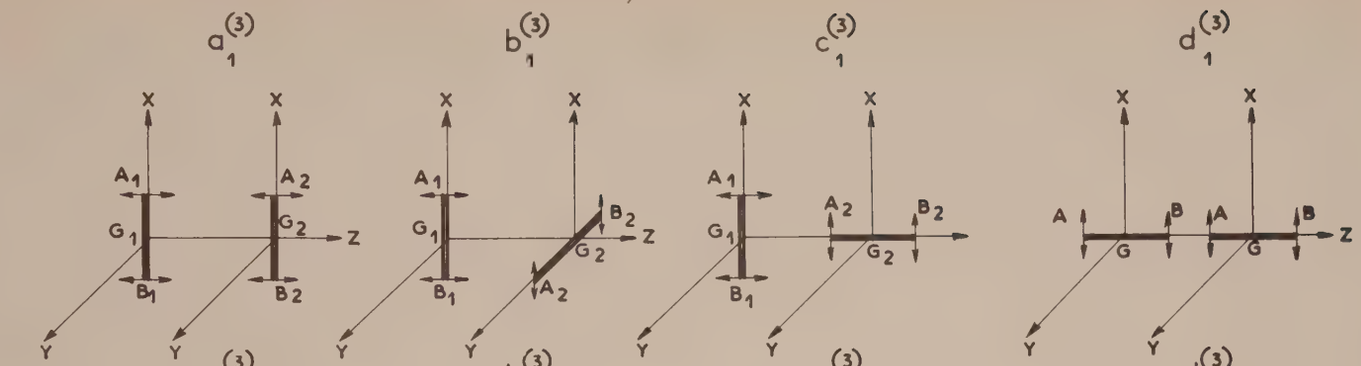


$a_2^{(2)}$ $b_2^{(2)}$ $c_2^{(2)}$

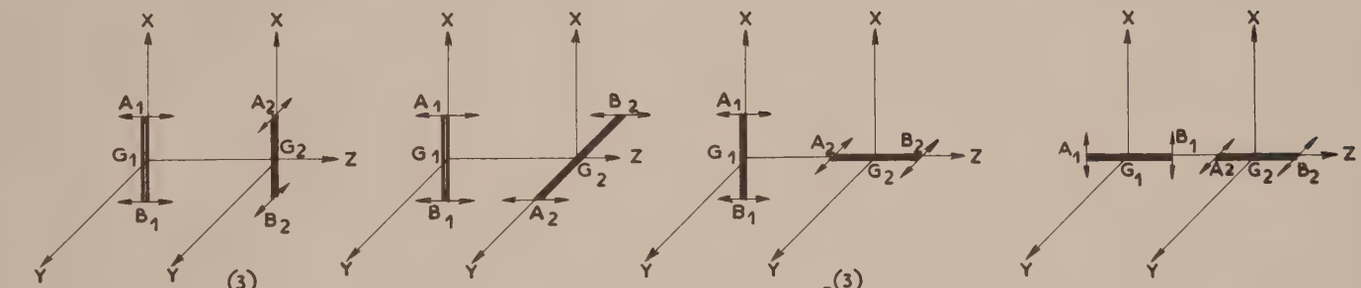


3. ATTRACTIONS ENTRE DEUX LIAISONS σ, π

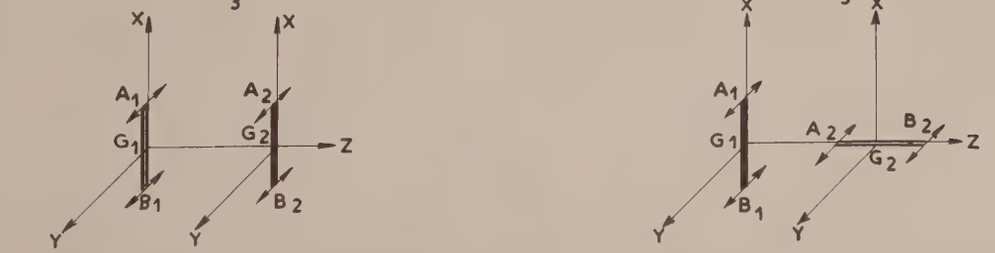
$a_1^{(3)}$ $b_1^{(3)}$ $c_1^{(3)}$ $d_1^{(3)}$



$a_2^{(3)}$ $b_2^{(3)}$ $c_2^{(3)}$ $d_2^{(3)}$



$a_3^{(3)}$ $c_3^{(3)}$



Type d' interaction	Partenaires en interaction	Coefficient attractif - A, exprimé en unités atomiques pour les différentes orientations relatives étudiées								Coefficient moyen d'attraction A_m	Valeur du coefficient A, dans l'hypothèse de l'isotropie des déplacements électroniques
(1) Interactions $\sigma \leftrightarrow \sigma$	C_{sp^3} - C_{sp^3} / C_{sp^3} - C_{sp^3}	$a^{(1)}$	10,5374	$b^{(1)}$	10,0094	$c^{(1)}$	9,7787	$d^{(1)}$	16,2710	11,6491	11,7495
	C_{sp^3} - C_{sp^3} / C_{sp^3} - H	$a^{(1)}$	13,1840	$b^{(1)}$	12,8829	$c^{(1)}$	15,9071	$d^{(1)}$	15,5811	15,1387	14,4845
	C_{sp^3} - H / C_{sp^3} - H	$a^{(1)}$	16,7174	$b^{(1)}$	16,5104	$c^{(1)}$	18,5370	$d^{(1)}$	21,3915	18,2890	17,9469
(2) Interactions $\sigma \leftrightarrow \sigma, \pi$	C_{sp^3} - C_{sp^3} / C_{sp^2} = C_{sp^2}	$a_1^{(2)}$	39,4102	$b_1^{(2)}$	37,0540	$c_1^{(2)}$	66,6221				
		$a_2^{(2)}$	27,4138	$b_2^{(2)}$	31,4738	$c_2^{(2)}$	29,9465	$d^{(2)}$	50,4970	40,2167	
	C_{sp^3} - H / C_{sp^2} = C_{sp^2}	$a_1^{(2)}$	50,7863	$b_1^{(2)}$	49,1130	$c_1^{(2)}$	58,5550				
		$a_2^{(2)}$	34,2077	$b_2^{(2)}$	34,2355	$c_2^{(2)}$	35,1720	$d^{(2)}$	59,0638	45,8761	
(3) Interactions $\sigma, \pi \leftrightarrow \sigma, \pi$	C_{sp^2} = C_{sp^2}	$a_1^{(3)}$	169,8183	$b_1^{(3)}$	63,7702	$c_1^{(3)}$	168,7909	$d_1^{(3)}$	167,7848		
		$a_2^{(3)}$	92,2569	$b_2^{(3)}$	156,2692	$c_2^{(3)}$	155,0152	$d_2^{(3)}$	153,7783	130,7596	
	C_{sp^2} = C_{sp^2}	$a_3^{(3)}$	87,7285	b		$c_3^{(3)}$	92,3837				

d/- INTERPRETATION DES RESULTATS

La lecture du *Tableau XL, page 181*, montre que le coefficient attractif A varie sensiblement avec l'orientation des liaisons σ. A est maximum si ces liaisons se situent bout à bout [*schéma d*[1] du *Tableau n° XXXIX, p. 177*
La moyenne A_m du coefficient attractif selon toutes les dispositions étudiées diffère peu de la valeur A_i calculée dans l'hypothèse de l'isotropie des polarisabilités. A_i est pris comme coefficient d'interaction σ↔σ quelle que soit l'orientation des partenaires.

Les interactions σ↔σ, π et σ,π↔σ, π varient fortement avec les dispositions considérées. Le coefficient A devra être évalué pour chaque situation.

4/- CALCUL DES ENERGIES ATTRACTIVES ENTRE LIAISONS APOLAIRES

Prenons D = 4 Å comme distance des sites ; les orbitales des liaisons en regard sont au voisinage l'une de l'autre.

α/- ETUDE SYSTEMATIQUE

α)- Interactions entre liaisons σ apolaires C-C, C-H

L'énergie moyenne W_i selon toutes les orientations est :

$$W_i = - 630 \frac{A_i}{D^6} \quad (en\ Kcal)$$

- A_i : coefficient calculé dans l'hypothèse des polarisabilités isotropes et exprimé en u.a
- D : distance en u.a des barycentres électroniques permanents.

Les résultats numériques sont portés sur le *Tableau XLI, page 189*.

β)- Interaction entre liaisons C-C, C-H et groupements apolaires CH_2, CH_3.

LONGUET-HIGGINS (92, 93), *LONGUET-HIGGINS* et *SALEM* (94) montrent que les attractions de *LONDON* entre sites localisés sont en première approximation additives. Utilisons cette additivité pour évaluer les interactions entre liaisons et groupements apolaires.

Les unités CH_2 sont découpées le long d'une chaîne hydrocarbonée comme l'indique la *Figure 47*.

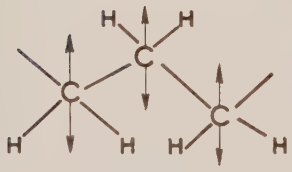


Fig. 47

Unité CH_2 d'une chaîne hydrocarbonée

Nous schématisons ci-dessous les interactions étudiées et supposons que d'un couple de liaisons en regard à l'autre la distance D des partenaires varie peu.

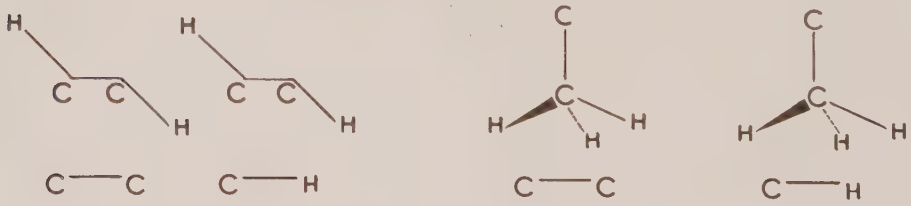


Fig. 48

Interactions C-C↔CH_2 ; C-C↔CH_3

C-H↔CH_2 ; C-H↔CH_3

En appliquant l'additivité des interactions entre liaisons, il vient :

$$W_{C\text{-}C\leftrightarrow CH_2} = W_{C\text{-}C\leftrightarrow C\text{-}C} + 2\ W_{C\text{-}C\leftrightarrow C\text{-}H}$$

$$W_{C\text{-}H\leftrightarrow CH_2} = W_{C\text{-}H\leftrightarrow C\text{-}C} + 2\ W_{C\text{-}H\leftrightarrow C\text{-}H}$$

$$W_{C\text{-}C\leftrightarrow CH_3} = W_{C\text{-}C\leftrightarrow C\text{-}C} + 3\ W_{C\text{-}C\leftrightarrow C\text{-}H}$$

$$W_{C\text{-}H\leftrightarrow CH_3} = W_{C\text{-}H\leftrightarrow C\text{-}C} + 3\ W_{C\text{-}H\leftrightarrow C\text{-}H}$$

Les résultats numériques sont portés sur le *Tableau n° XLI, page 189.*

γ)- Interactions entre groupements apolaires CH_2 et CH_3.

D'un couple de liaisons en regard à l'autre, nous supposons toujours que la distance D des partenaires reste sensiblement constante.

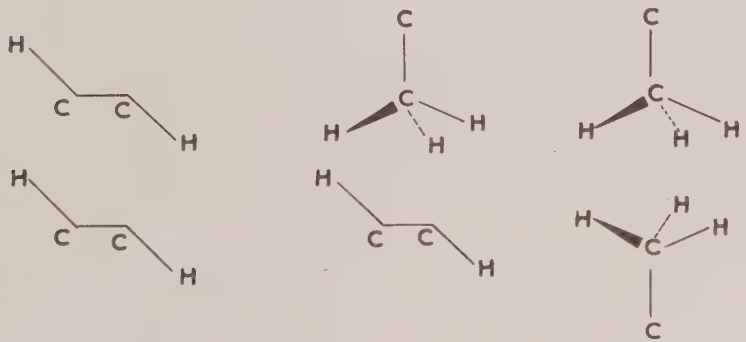


Fig. 49

Interactions $CH_2\leftrightarrow CH_2$, $CH_2\leftrightarrow CH_3$ et $CH_3\leftrightarrow CH_3$

$$W_{CH_2\leftrightarrow CH_2} = W_{C-C\leftrightarrow C-C} + 4\,W_{C-C\leftrightarrow C-H} + 4\,W_{C-H\leftrightarrow C-H}$$

$$W_{CH_3\leftrightarrow CH_2} = W_{C-C\leftrightarrow C-C} + 8\,W_{C-C\leftrightarrow C-H} + 6\,W_{C-H\leftrightarrow C-H}$$

$$W_{CH_3\leftrightarrow CH_3} = W_{C-C\leftrightarrow C-C} + 6\,W_{C-C\leftrightarrow C-H} + 9\,W_{C-H\leftrightarrow C-H}$$

δ)- Interactions $C = C\leftrightarrow C\text{-}H$; $C = C\leftrightarrow C\text{-}C$

Les orientations relatives des liaisons C=C et C-H ou C-C, que nous étudions, correspondent au schéma $c_1^{(2)}$ du *Tableau XL, page 181* et à un coefficient d'interaction A maximum. Les résultats numériques sont portés sur le *Tableau XLI, page 189*.

ε)- Interactions $C{=}C\leftrightarrow CH_2$; $C{=}C\leftrightarrow CH_3$

Les dispositions, choisies en tenant compte à la fois de l'orientation des orbitales σ et π, sont schématisées ci-dessous (*Fig. 50*).

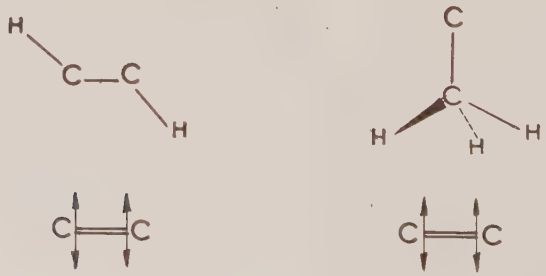


Fig. 50

Interactions $C{=}C\leftrightarrow CH_2$ *et* $C{=}C\leftrightarrow CH_3$

En vertu de l'additivité :

$$W_{C=C\leftrightarrow CH_2} = W_{C=C\leftrightarrow C-C}^{c_1^{(2)}} + 2\, W_{C=C\leftrightarrow C-H}^{c_1^{(2)}}$$

$$W_{C=C\leftrightarrow CH_3} = W_{C=C\leftrightarrow C-C}^{c_1^{(2)}} + 2\, W_{C=C\leftrightarrow C-H}^{b_1^{(2)}} + 2\, W_{C=C\leftrightarrow C-H}^{a_1^{(2)}}$$

Les indices $a_1^{(2)}$, $b_1^{(2)}$, $c_1^{(2)}$ renvoient aux schémas du *Tableau XXXIX, page 177* et aux résultats correspondants du *Tableau XL, page 181*.

Les valeurs numériques sont portés sur le *Tableau XLI*.

b/- LES RESULTATS

L'ensemble des résultats numériques, exprimés en *Kcal*, est groupé sur le tableau à double entrée ci-dessous.

L'énergie d'attraction d'un couple donné est à l'intersection de la ligne et de la colonne correspondant respectivement à chaque partenaire.

W (Kcal)	C - C	C - H	C = C	CH_2	CH_3
C - C	- 0,0396	- 0,0489	- 0,2248	- 0,1374	- 0,1863
C - H	- 0,0489	- 0,0605	- 0,1976	- 0,1669	- 0,2306
C = C	- 0,2248	- 0,1976	- 0,5733	- 0,7261	- 0,7280
CH_2	- 0,1771	- 0,2189	- 0,7261	- 0,4772	- 0,6471
CH_3	- 0,2863	- 0,2306	- 0,7280	- 0,6471	- 0,8783

Tableau n° XLI

Energies attractives à D = 4 Å entre liaisons et groupements de liaisons apolaires

c/- *INTERPRETATION DES RESULTATS*

Ce tableau montre que les attractions $\sigma \leftrightarrow \sigma$, π ou σ, $\pi \leftrightarrow \sigma$, π sont très supérieures aux attractions $\sigma \leftrightarrow \sigma$. Les effets de *LONDON* sont également appréciables entre groupements apolaires CH_2, CH_3, dont les contours de *VAN DER WAALS* se situent pour D = 4 Å en étroit voisinage.

E/- ENERGIE ATTRACTIVE ENTRE LIAISONS σ APOLAIRES EN FONCTION DE LEURS POLARISABILITES MOYENNES

Le préliminaire indispensable à cette étude est la détermination théorique des polarisabilités de liaison selon l'une de leurs directions principales, en utilisant la méthode variationnelle de *HASSE (58)* ; la polarisabilité moyenne en découle directement.

Dans l'hypothèse d'isotropie des déplacements électroniques, nous calculons ensuite l'énergie attractive en fonction de la polarisabilité moyenne de chaque partenaire.

1/- *EXPRESSION THEORIQUE DE LA POLARISABILITE D'UNE LIAISON σ SELON L'UNE DE SES DIRECTIONS PRINCIPALES*

La liaison σ apolaire A-B est décrite dans son état fondamental par l'énergie W_0 et la fonction d'onde biélectronique, bicentrique et orthonormée ϕ_0. Elle est rapportée au trièdre des polarisabilités principales (X,Y,Z) centré sur son barycentre électronique permanent G (*Fig. 51*). Supposons que cette liaison soit soumise à un champ électrique $\vec{E}$ constant, parallèle à O X ; il en résulte un accroissement d'énergie potentielle (7) :

$$U = - e\Big(x(1) + x(2) \Big) \; E = - e \; X \; E \quad ;$$

x(1), x(2) sont les coordonnées des électrons de liaison.

Nous négligeons en première approximation les électrons de coeur 1 s peu polarisables parce que fortement solidaires du noyau.

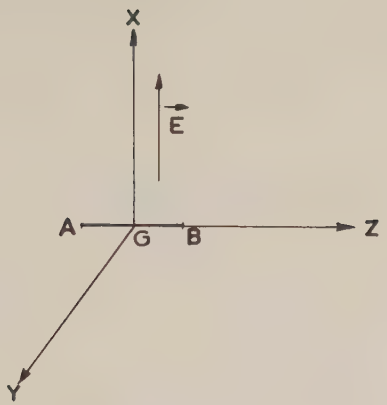


Fig. 51

Trièdre des polarisabilités principales de la liaison σ A - B soumise au champ électrique $\vec{E}$

L'hamiltonien de la liaison, perturbée par $\vec{E}$ selon O X, s'écrit :

$$\hat{H} = \hat{H}_o - e\ X\ E \qquad (7)$$

L'énergie W du système dans son nouvel état, se calcule à partie de la fonction d'onde, choisie a priori :

$$\phi = N\ (1 + \lambda\ X)\ \phi_o \qquad (58)$$

- λ : paramètre variationnel, infiniment petit du premier ordre.
- N : constante de normalisation.

a/- NORMALISATION DE LA FONCTION D'ONDE

$$N^2 \int (1 + \lambda\ X)^2\ \phi_o{}^2\ d\ T = 1$$

En développant les termes et en remarquant que les intégrales impaires sont nulles, il vient :

$$N^2 \ (1 + \lambda^2 \ \overline{X^2}) = 1$$

$N^2 = 1 - \lambda^2 \ \overline{X^2}$, au troisième ordre près en λ.

b/- EXPRESSION GENERALE DE L'ENERGIE DU SYSTEME

$$W = N^2 \int (1 + \lambda X) \ \phi_o \ (\hat{H}_o - e X E) (1 + \lambda X) \ \phi_o \ d T$$

Développons les termes :

α)- Terme d'ordre nul en λ :

$\int \phi_o \hat{H}_o \phi_o \ d T - e E \int X \ \phi_o^2 \ d T = W_o$; la deuxième intégrale de symétrie impaire est nulle.

β)- Terme du premier degré en λ :

$2 \int X \ \phi_o \hat{H}_o \phi_o \ d T - 2 e E \int X^2 \ \phi_o^2 \ dT = - 2 e E \overline{X^2}$; la première intégrale est :

$$W_o \int X \ \phi_o^2 \ d T = 0$$

γ)- Terme du second degré en λ^2 :

$$\int X \ \phi_o \hat{H}_o X \phi_o \ d T - e E \int X^3 \ \phi_o^2 \ d T = W_o \ \overline{X^2} + \frac{\hbar^2}{m_o} ;$$

la seconde intégrale impaire est nulle et la première intégrale est calculée en Appendice, *page 253*.

Nous obtenons pour W l'expression suivante :

$$W = (1 - \lambda^2 \ \overline{X^2}) \left(W_o - 2 e E \ \overline{X^2} \ \lambda + \left(\frac{\hbar^2}{m_o} + W_o \ \overline{X^2} \right) \lambda^2 \right)$$

et en développant jusqu'au deuxième ordre en λ :

$$W = W_o - 2\, e\, E\, \overline{X^2}\, \lambda + \frac{\hbar}{m_o}\, \lambda^2$$

c/- RECHERCHE DU MINIMUM DE L'ENERGIE W PAR RAPPORT A λ :

$$\frac{dW}{d\lambda} = 0 \qquad \lambda = \frac{m_o e E}{\hbar^2} \left(\overline{X^2}\right)$$

et

$$W = W_o - \frac{m_o e}{\hbar^2} \left(\overline{X^2}\right)^2 E^2$$

d/- EXPRESSION DE LA POLARISABILITE THEORIQUE α_X selon O X :

En mécanique classique l'énergie de polarisation selon G_X de la liaison A-B, assimilée à un oscillateur harmonique, s'écrit :

$$W = W_o - \frac{1}{2}\, \alpha_X\, E^2 \qquad (9)$$

L'identification de l'expression classique de l'énergie de perturbation du système à son homologue quantique donne :

$$\alpha_X = \frac{2 m_o\, e^2}{\hbar^2} \left(\overline{X^2}\right)^2 = 2 \left(\overline{X^2}\right)^2 \qquad \text{(en u.a)}$$

2/- EXPRESSION THEORIQUE DE LA POLARISABILITE MOYENNE DE LIAISON

La polarisabilité moyenne d'une liaison, rapportée à ses directions principales G X Y Z, sera :

$$\alpha = \frac{1}{3}\left(\alpha_X + \alpha_Y + \alpha_Z\right) = \frac{2}{3}\left[\left(\overline{X^2}\right)^2 + \left(\overline{Y^2}\right)^2 + \left(\overline{Z^2}\right)^2\right] \qquad \text{(XVII)}$$

3/- *EXPRESSION DE L'ENERGIE ATTRACTIVE ENTRE DEUX LIAISONS σ EN FONCTION DES POLARISABILITES MOYENNES*

L'attraction moyenne de deux liaisons σ selon plusieurs orientations relatives diffère peu de la valeur calculée dans l'hypothèse d'isotropie des déplacements électroniques. La relation XVI, *page 175*, donne avec une bonne approximation l'interaction de sites σ.

La polarisabilité moyenne α d'un site isotrope se déduit de la formule XVII, *page 183*, en prenant :

$$\overline{X^2} = \overline{Y^2} = \overline{Z^2} = \frac{\overline{R^2}}{3}$$

D'où :

$$\alpha = \frac{2}{9} \left(\overline{R^2}\right)^2$$

En introduisant cette grandeur physique, la relation XVI, *page 175*, devient :

$$W = - \frac{1}{D^6} \frac{\alpha_1 \alpha_2}{\frac{\alpha_1}{\overline{R_1^2}} + \frac{\alpha_2}{\overline{R_2^2}}} \text{ (u.a)} \qquad \text{(XVIII)}$$

L'expression XVIII sera utilisée en prenant pour α les valeurs données dans la systématique des polarisabilités moyennes de liaisons (*Tableau n° III, p. 41*).

REMARQUE : *LONDON (91)* a établi une relation générale donnant l'interaction W de deux sites apolaires de polarisabilités isotropes.

$$W = - \frac{3}{2} \frac{1}{D^6} \frac{\overline{U_1}\ \overline{U_2}}{\overline{U_1} + \overline{U_1}} \alpha_1 \alpha_2 \ ;$$

$\overline{U_1}$ et $\overline{U_2}$, α_1 et α_2 sont respectivement les énergies moyennes d'excitation électronique et les polarisabilités des

partenaires. *SALEM (136,140)* introduit les moyennes quadratiques des déplacements radiaux électroniques par les expressions :

$$\alpha_1 = \frac{2}{3} e^2 \frac{\overline{R_1^2}}{U_1} \quad ; \quad \alpha_2 = \frac{2}{3} e^2 \frac{\overline{R_2^2}}{U_2}$$

et il donne pour W une formule identique à la relation XVIII. L'attraction de deux liaisons σ, supposées isotropes vis-à-vis des polarisabilités, est ainsi retrouvée par deux voies différentes.

4/- CALCUL DES ENERGIES D'INTERACTION ENTRE LIAISONS C-C, C-H ET GROUPEMENTS APOLAIRES CH_2, CH_3.

La distance D entre partenaires, supposée peu variable d'un couple de liaisons à l'autre, est toujours prise égale à 4 Å.

Les résultats sont rassemblés sur le tableau ci-dessous.

W (Kcal)	C - C	C - H	CH_2	CH_3
C - C	- 0,0276	- 0,0337	- 0,0950	- 0,1389
C - H	- 0,0337	- 0,0411	- 0,1159	- 0,1570
CH_2	- 0,0950	- 0,1159	- 0,3268	- 0,3753
CH_3	- 0,1389	- 0,1570	- 0,3753	- 0,5997

Tableau n° XLII

Interactions entre liaisons et groupements apolaires en fonction des polarisabilités moyennes

La comparaison des *Tableaux XLI, page 189* et *XLII* montre que, dans l'hypothèse de l'isotropie des déplacements électroniques, les interactions entre liaisons σ et groupe-

ments apolaires CH_2, CH_3 prennent des valeurs plus faibles à partir des polarisabilités moyennes. Mais, d'un couple de partenaires à l'autre, les interactions, qu'elles soient calculées par la relation XVIII (*p. 184*) ou par la relation XVI (*p. 175*), gardent le même ordre de grandeur.

F/- DISCUSSION DES RESULTATS

1/- ETUDE CRITIQUE DE LA METHODE VARIATIONNELLE

La même fonction d'onde strictement apolaire est attribuée dans l'approximation hydrogénoïde (*voir p. 163, 164, 167*) à chaque liaison C-C, C-H, C=C du cholestérol ; nous négligeons les nuances de polarité introduites par les charges effectives des atomes. L'expression analytique, choisie a priori, de la fonction d'onde ψ, représentant un couple de liaisons en regard, permet de calculer l'énergie attractive en fonction des moyennes quadratiques des déplacements électroniques ; la méthode variationnelle ne donne à partir de ψ que la valeur approchée la meilleure possible de l'énergie d'interaction. Les résultats théoriques sont ainsi tributaires d'un cumul d'approximations.

2/- ETUDE CRITIQUE DE L'INTRODUCTION DES POLARISABILITES

Les expressions théoriques des polarisabilités dépendent du choix arbitraire de la fonction d'onde ϕ, qui représente la liaison perturbée par le champ électrique ; à partir de ϕ, nous obtenons ces expressions en utilisant l'approximation variationnelle. Leur identification aux valeurs tirées de la systématique est artificielle.

Les polarisabilités moyennes dérivent des réfractions molaires par une loi d'additivité très approchée (*voir p. 41*) ; elles ne rendent pas compte des influences inductives, qui différencient la même liaison d'une molécule à l'autre.

3/- COMPARAISON DES RESULTATS THEORIQUES AUX DONNEES EXPERIMENTALES

Il paraît impossible de vérifier la validité des résultats théoriques en les rattachant aux énergies de cohésion des complexes du cholestérol. Seules paraissent uti-

lisables à cette fin des études à la fois théoriques et expérimentales (chaleurs de changement d'état) concernant les cristaux de paraffines de la série normale. Les interactions de *LONDON* entre liaisons C-C et C-H de chaînes linéaires adjacentes assurent presque exclusivement la cohésion des mailles ; dans l'hypothèse de stricte apolarité des partenaires en regard, ces attractions sont identiques à celles que nous étudions.

L'énergie de cohésion est considérée comme opposée à l'enthalpie de sublimation du cristal. En fait des forces répulsives s'exercent entre liaisons C-H très voisines, qui appartiennent respectivement à des chaînes adjacentes. Des incertitudes demeurent également sur la nature des changements d'états, en particulier le passage à un état gazeux qui devrait être parfait, mais où les interactions entre chaînes sont en réalité non négligeables. Les rapports entre énergie de sublimation et énergie de cohésion sont très délicats à apprécier ; nous concluons qu'en première approximation l'une est l'opposée de l'autre.

L'attraction exercée sur un groupe CH_2 (unité fonctionnelle définie, *page 177*) par toutes les chaînes qui l'entourent est calculée théoriquement par la mécanique quantique et thermodynamiquement ; les deux valeurs sont ensuite confrontées.

La diffraction X (*22,107,108,147,153*), la diffraction électronique (*164,80*) indiquent que les chaînes linéaires des paraffines allant de C_{18} à C_{30} cristallisent dans le système orthorhombique. La *Figure 47* représente en coupe transversale une maille élémentaire d'axe longitudinal $\vec{c}$; *SMITH* (*153*) a déterminé pour un cristal de paraffine en C_{23} les dimensions transversales de la maille :

$$a = 7{,}46 \ \text{Å}$$
$$b = 4{,}96 \ \text{Å}$$

L'orientation d'une liaison C-C est repérée par son angle ϕ avec la direction $\vec{a}$.

Fig. 52

Coupe transversale d'une maille orthorhombique de paraffine en C_{23}. |Selon SALEM (138)|

SALEM (138) établit la relation donnant l'attraction W qu'exercent sur un groupement CH_2 les chaînes qui l'entourent ; W s'exprime en fonction du coefficient d'interaction A de deux unités CH_2.

$$W = - 0,0015\ A \quad (Kcal/mole/CH_2) \qquad (XIX)$$

A est évalué par la méthode variationnelle (*Tableau XLI, p. 189*) ou par la relation XVIII, *page 184* en utilisant les polarisabilités moyennes de liaisons. Les résultats sont groupés ci-dessous.

	A (Kcal. $\mathring{A}^{-6}$)
. Méthode Variationnelle	- 1958
. Utilisation des polarisabilités	- 1340

Tableau n° XLIII

Valeurs comparées du coefficient d'interaction A

La relation XIX ci-dessus donne les énergies attractives théoriques pour les deux valeurs différentes de A.

	W Kcal
. Méthode des variations	- 2,93700
. Utilisation des polarisabilités	- 2,0900

Tableau N° XLIV

Energie globale d'interaction en Kcal/mole/CH_2

MÜLLER (108) estime l'ordre de grandeur des forces répulsives entre deux liaisons C-H très proches l'une de l'autre (distance des hydrogènes en regard comprise entre 2,53 et 2,94 Å).

Chacune de ces liaisons est assimilée à un atome d'hélium centré sur le coeur de l'hydrogène et le calcul de l'énergie répulsive donne :

$$W_{rep} = + 0,3600 \text{ Kcal/mole/}CH_2$$

Le bilan théorique des attractions de *LONDON* et des répulsions est comparée à l'enthalpie standard de sublimation d'un cristal à longue chaînes linéaires paraffiniques. La valeur thermodynamique est ramenée à un groupement CH_2 par mole. Utilisant les chaleurs de fusion des hydrocarbures solides, les chaleurs de vaporisation des hydrocarbures liquides, les chaleurs spécifiques des hydrocarbures solides, liquides et gazeux, *BILLMEYER (15)* obtient :

$$\Delta H^\circ_{273\ K} = - 1,8380 \text{ Kcal/mole/groupement } CH_2$$

Le tableau suivant rassemble les valeurs théoriques et thermodynamiques des énergies de cohésion, exprimées en *Kcal/mole/CH_2*.

	Valeurs Théoriques			Valeur Thermodynamique
	Méthode des variations	Introduction des polarisabilités	Moyenne	
W *Kcal/mole /CH_2*	- 2,5770	- 1,73300	- 2,1535	- 1,8300

Tableau n° XLV

Comparaison des énergies de cohésion évaluées par méthode théorique et par méthode thermodynamique

4/- CONCLUSION

En tenant compte de l'énergie répulsive de *MÜLLER* le *Tableau XLV* montre que les résultats théoriques, obtenus respectivement par la méthode variationnelle de *HASSE* et l'introduction des polarisabilités moyennes, encadrent les valeurs thermodynamiques ; leur moyenne présente un écart par excès de *0,3 Kcal/mole/CH_2* avec le chiffre calculé par *BILLMEYER*. L'introduction des polarisabilités, tirées de la systématique, donne un résultat inférieur à la valeur expérimentale, l'écart par défaut étant de *0,1 Kcal/mole/CH_2*. La méthode variationnelle fournit un chiffre supérieur à celui de la thermodynamique, l'écart par excès étant de *0,7 Kcal/mole/CH_2*. L'utilisation des polarisabilités, tirées de la systématique, améliore l'estimation de l'énergie de cohésion, mais elle se limite au cas où les partenaires peuvent être considérés comme isotropes vis-à-vis des déplacements électroniques, c'est-à-dire aux interactions entre liaisons σ. La méthode des variations élargit le calcul des énergies aux attractions $\sigma \leftrightarrow (\sigma,\pi)$ et $(\sigma,\pi) \leftrightarrow (\sigma,\pi)$; il faut ici tenir compte de l'orientation relative des sites.

Les valeurs théoriques permettent, malgré toutes les approximations dont elles sont tributaires, d'apprécier en fonction de la distance les effets de *LONDON* qui s'exercent entre liaisons ou groupements apolaires en regard du cholestérol et des molécules adjacentes.

G/- PROPRIETES CARACTERISTIQUES DES FORCES DE *LONDON*

1/- ROLE DU MILIEU INTERSTITIEL

Considérons deux sites en attraction de *LONDON* avec interposition de liaisons apolaires. Les déplacements des barycentres électroniques sont assimilables à un ensemble de N oscillateurs harmoniques, chacun d'eux ayant la masse en mouvement m_i, la force f_i, la pulsation propre ω_i, la charge mobile q_i ; la constante d'un diélectrique constitué d'oscillateurs de hautes fréquences s'écrit :

$$\varepsilon = 1 + \frac{N}{\varepsilon_o} \sum_i \frac{f_i q_i^2}{m_i (\omega_i^2 - \omega^2)} \quad (48) \ ;$$

ε_o est la constante diélectrique du vide.

Si ω^2 est très élevé le terme $\sum_i ( ) \to 0$ et $\varepsilon \to 1$

La nature du milieu interstitiel apolaire n'influence pratiquement pas les effets de *LONDON*. Ce point de vue n'est qu'une première approximation. *KESTNER* et *SINANOĞLU (148)* montrent que les interactions à trois centres sont pour un couple donné inférieures de *30 %* aux valeurs dans le vide.

2/- ROLE DE LA TEMPERATURE

La température affecte très peu les forces de *LONDON* lorsque la distance des partenaires reste fixe ; les excitations électroniques nécessitent des énergies très supérieures aux énergies thermiques *(140)*. Au contraire si les sites actifs sont en agitation thermique, la température influe sur l'intensité des forces de *LONDON* par l'intermédiaire des variations de distance.

3/- ROLE DE LA DISTANCE D

Entre deux sites la loi d'attraction est en D^{-6}. Les forces sont très sensibles à d'infimes variations de distance ; sur le tableau suivant nous portons les valeurs

de l'attraction $CH_2 \leftrightarrow CH_2$ pour D allant de 4 à 7 Å.

D Å	$W_{(CH_2 \leftrightarrow CH_2)}$ Kcal	D Å	$W_{(CH_2 \leftrightarrow CH_2)}$ Kcal
4	- 0,3268	5,50	- 0,0480
4,25	- 0,2274	5,75	- 0,0370
4,5	- 0,1614	6	- 0,0280
4,75	- 0,1160	6,25	- 0,0220
5	- 0,0850	6,5	- 0,0170
5,25	- 0,0640	7	- 0,0100

Tableau n° XLVI

Variations de l'attraction $W_{CH_2 \leftrightarrow CH_2}$ en fonction de la distance D

Les variations de $W_{CH_2 \leftrightarrow CH_2}$ en fonction de D sont représentées graphiquement sur la Figure 53.

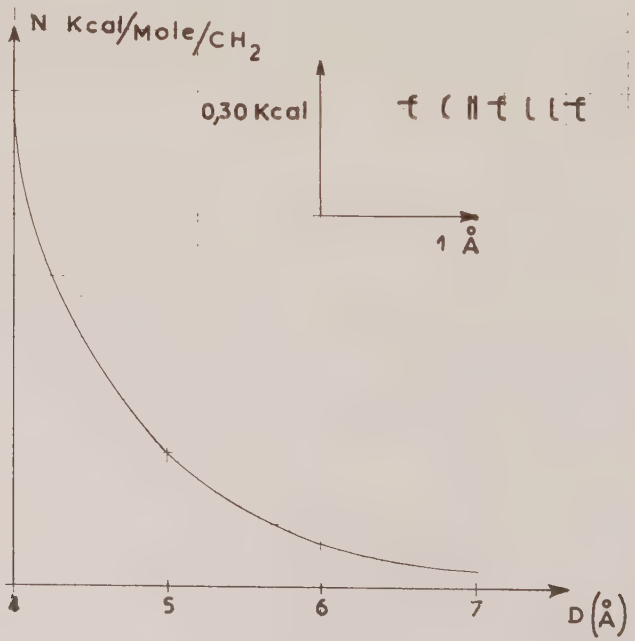


Fig. 53

L'énergie décroit très vite entre 4 et 5 Å ; la diminution s'amortit ensuite beaucoup plus de 5 à 7 Å ; l'attraction très appréciable lorsque les contours de *VAN DER WAALS* des deux sites partenaires sont au voisinage immédiat l'un de l'autre, devient pratiquement négligeable à partir de 8 Å.

H/- CONCLUSION DU CHAPITRE I

Nous analysons dans ce chapitre les attractions de *LONDON*, qui interviennent presque exclusivement entre liaisons apolaires C-C, C-H et groupements CH_2, CH_3.

Le système, constitué par deux sites en regard, est défini par l'expression analytique de son potentiel de perturbation et par le choix a priori d'une fonction d'onde, qui le représente globalement. L'application de la méthode variationnelle à la fonction d'onde donne l'énergie attractive.

Cette énergie est déterminée pour des dispositions relatives particulières des partenaires ; il faut considérer les interactions $\sigma \leftrightarrow \sigma$, peu différentes en moyenne des valeurs calculées dans l'hypothèse de déplacements électroniques isotropes, et les interactions $\sigma \leftrightarrow (\sigma,\pi)$, $(\sigma,\pi) \leftrightarrow (\sigma,\pi)$ qui dépendent de l'orientation relative des orbitales.

L'attraction $\sigma \leftrightarrow \sigma$ est également calculable à partir des polarisabilités moyennes de liaisons.

L'ensemble des résultats obtenus pour les interactions est comparé aux seules données expérimentales utilisables : les enthalpies de sublimation des cristaux de paraffines. Il y a des différences entre valeurs théoriques et valeurs thermodynamiques ; mais l'ordre de grandeur est le même.

Le caractère essentiel des forces de *LONDON* est leur sensibilité à la distance. La nature du milieu apolaire interposé a des effets en première approximation négligeables. La température n'intervient que par l'intermédiaire de la distance.

Cette étude quantitative montre que toute liaison apolaire, tout groupement CH_2, CH_3 du cycle et de la chaîne latérale du cholestérol peut à des distances comprises entre 4 et 7 Å présenter des interactions appréciables avec les sites apolaires en regard de molécules adjacentes.

CHAPITRE II

ETUDE DES FORCES REPULSIVES A TRES COURTE DISTANCE ENTRE SITES LOCALISES EN REGARD

Dans le chapitre précédent nous avons étudié quantitativement les attractions de *LONDON* entre liaisons localisées du cholestérol et d'une molécule adjacente. Lorsque les distances des barycentres électroniques permanents sont inférieures ou égales à 3 Å, les sites voisinent étroitement ou se recouvrent ; des répulsions s'exercent entre eux. Nous préciserons le mécanisme de ces interactions.

A/- MECANISMES DE REPULSION

L'analyse sera détaillée sur un cas particulier : les répulsions par étroit voisinage ou très faible interpénétration d'orbitales de deux liaisons σ. Elle s'étendra à deux liaisons quelconques. Plusieurs orbitales localisées en regard, appartenant au cholestérol et à une molécule adjacente, peuvent se recouvrir simultanément ; cette éventualité sera examinée en dernier lieu.

1/- REPULSION ENTRE ORBITALES ADJACENTES

Les interactions de deux liaisons très proches l'une de l'autre ne sont plus du type dipôle-dipôle ; elles résultent des attractions et répulsions entre charges nucléaires et électroniques. Au-dessous d'une distance minimale d'approche, les répulsions mutuelles des noyaux immédiatement en regard prédominent ; lorsque plusieurs orbitales localisées voisinent simultanément, ces effets sont additifs.

2/- REPULSION PAR RECOUVREMENT D'ORBITALES ENTRE LIAISONS σ EN REGARD

Considérons deux liaisons ϕ_{A-B} et ϕ_{C-D} qui se recouvrent (*voir Fig. 54*).

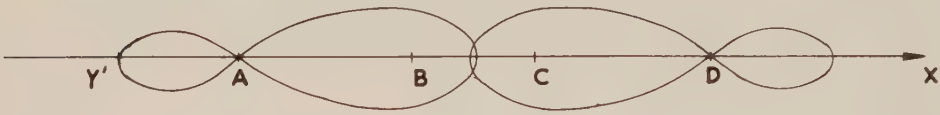


Fig. 54

Faible recouvrement d'orbitales de deux liaisons σ en regard

Chaque fonction d'orbitale ϕ_{A-B} ou ϕ_{C-D} est normée.

Le système est quadriélectronique, quadricentrique et peut être représenté par deux orbitales biélectroniques, quadricentriques et orthonormées ϕ_1, ϕ_2.

$$\left[\begin{array}{l} \phi_1 = \dfrac{1}{\sqrt{2\ (1 + S)}} \left(\phi_{A-B} + \phi_{C-D} \right) \\ \\ \phi_2 = \dfrac{1}{\sqrt{2\ (1 - S)}} \left(\phi_{A-B} - \phi_{C-D} \right) \end{array}\right.$$

S est l'intégrale de recouvrement $\int \phi_{A-B}\ \phi_{C-D}\ d\tau$, supposée très faible.

La densité électronique du système quadriélectronique, quadricentrique est :

$$\rho = 2\left(\phi_1^{\,2} + \phi_2^{\,2} \right)$$

En prenant un développement limité à l'ordre 2 en S, il vient :

$$\rho = 2\left(\phi_{A-B}^{2} + \phi_{C-D}^{2}\right) - 4\,S\,\phi_{A-B}\,\phi_{C-D} + 2S^{2}\left(\phi_{A-B}^{2} + \phi_{C-D}^{2}\right) \qquad (XX)$$

Posons : $\rho = \rho_{o} + \Delta\rho$

- ρ_{o} est la densité électronique du système sans recouvrement ($S = 0$)
- $\Delta\rho$ est la perturbation de densité électronique, due au recouvrement.

Dans la zone commune aux deux orbitales de liaison, il y a probabilité de présence de deux électrons dans un même état quantique ; cette éventualité est interdite par le principe d'exclusion de *PAULI* (52).

La perturbation globale de charge $\int \Delta\rho \, d\tau$ correspond à un déficit électronique dans la zone commune :

$$-\int \delta\rho \, d\tau = -4\,S \int \phi_{A-B}\;\phi_{C-D}\; d\tau = -4\,S^{2},$$

déficit exactement compensé par une surcharge électronique sur les parties distinctes des orbitales :

$$+\int \delta\rho \, d\tau = 2\,S^{2}\int\left(\phi_{A-B}^{2} + \phi_{C-D}^{2}\right) d\tau = 4\,S^{2}$$

et le bilan de la perturbation est nul :

$$\int \Delta\rho \, d\tau = 0$$

Il y a conservation des charges.

Le dépeuplement électronique dans la région où les deux orbitales se chevauchent équivaut à l'apparition d'une charge positive entre les deux noyaux immédiatement en regard B et C ; d'où, du fait de la proximité des partenaires, une très forte répulsion qui tend à supprimer la cause qui lui donne naissance, c'est-à-dire le recouvrement.

3/- REPULSION PAR RECOUVREMENT D'ORBITALES LOCALISEES QUELCONQUES

En vertu du principe d'exclusion, il s'établit dans tous les cas un déficit électronique au niveau de la zone de recouvrement ; il est responsable de la répulsion des noyaux en regard.

4/- RECOUVREMENTS SIMULTANES D'ORBITALES DE LIAISONS LOCALISEES APPARTENANT AU CHOLESTEROL ET A UNE MOLECULE ADJACENTE

Considérons :

$$\begin{bmatrix} \mathcal{R}_1 \left(\phi_1, \cdots \phi_i, \phi_j, \cdots \phi_n \right) \\ \mathcal{R}_2 \left(\psi_1, \cdots \psi_i, \psi_j, \cdots \psi_m \right) \end{bmatrix}$$

ensembles d'orbitales orthonormées, appartenant respectivement à deux molécules adjacentes dont les contours de *VAN DER WAALS* se pénètrent très faiblement en des zones déterminées. L'intégrale de recouvrement $S_{i,j}$ d'un couple (i, j) de liaisons en regard est ou très faible ou nulle selon qu'il y a ou non interpénétration des orbitales. La densité électronique du système, développée jusqu'à l'ordre 2 en S_{ij}, est une généralisation de l'équation XX (*p. 197*).

$$\rho = \sum_i \sum_j \left(\phi_i^2 + \psi_j^2 \right) - 4 \sum_i \sum_j S_{ij} \phi_i \psi_j + 2 \sum_i \sum_j S_{ij}^2 \left(\phi_i^2 + \psi_j^2 \right)$$

Posons :

$$\rho = \rho_o + \Delta\rho$$

ρ_o = densité sans recouvrement ; $S_{ij} = 0$ quels que soient i et j.

$\Delta\rho$ = perturbation de densité électronique due au recouvrement.

Nous retrouvons toujours la conservation globale des charges électroniques :

$$\int \Delta\rho \, d\tau = 0 \ ,$$

les déficits électroniques dans les zones communes des orbitales en regard étant compensées par les surcharges électro-

niques sur les parties distinctes de ces orbitales. *LONGUET-HIGGINS (92,93)* et *SALEM (137)* montrent que les effets de répulsion entre sites localisés sont additifs ; si leur intensité est suffisante, ils tendront à dissocier le complexe formé par le cholestérol et une molécule adjacente.

B/- ETUDE DES FORCES REPULSIVES ENTRE SITES LOCALISES QUI SE CHEVAUCHENT

Entre deux orbitales localisées A-B et C-D qui se recouvrent (*voir Fig. 54, p. 206*) les forces répulsives, s'exerçant sur les noyaux en regard, sont exprimées grâce au théorème électrostatique de *HELLMANN (59)*, *FEYNMANN (46)*, *BERLIN (11)*, *HURLEY (64)*.

Selon ce théorème électrostatique, la force effective, qui agit sur le noyau B, résulte :

1/- D'une force répulsive F_1 provenant du noyau C et de son nuage électronique dont l'effet écran sur C est incomplet pour des valeurs finies de la distance de B à C.

2/- D'une force attractive F_2, qui provient de l'excès de charge négative survenant sur l'orbitale ϕ_{C-D} du fait du recouvrement.

3/- De la force répulsive F_3 créée par la charge positive de la zone de recouvrement.

SALEM (139) applique le théorème électrostatique à la recherche des forces s'exerçant entre molécules d'hydrogène ou atomes d'hélium en recouvrement et montre que les forces répulsives F_3 sont très nettement prédominantes à des distances inférieures ou égales à 4 u.a.

Une telle évaluation est difficile dans le cas d'interpénétration de deux orbitales localisées de liaison. *WILSON (177)* montre que le théorème électrostatique ne donne des forces exactes que si la répartition des charges données par la densité électronique ρ du système est absolument correcte ; cette condition entraîne l'insuffisance de l'approximation hydrogénoïde ; il est nécessaire dans l'application du théorème électrostatique de tenir compte des interactions électroniques, ce qui complique considérablement les calculs.

C/- ENERGIES REPULSIVES ENTRE SITES LOCALISES EN REGARD, QUI S'APPROCHENT ETROITEMENT OU SE CHEVAUCHENT

L'hamiltonien du système, constitué par deux liaisons localisées très voisines, se confond avec celui des atomes immédiatement en regard (72). Les répulsions entre cholestérol et phospholipides, lipides neutres ou chaînes protidiques résultent du recouvrement de couples d'hydrogènes périphériques, appartenant aux molécules adjacentes. *AMDUR, LONGMIRE* et *MASON* (3) évaluent semi-empiriquement un potentiel d'interaction hydrogène-hydrogène à partir d'interactions hélium-hélium, méthane et hélium en phase gazeuse ; ils supposent que les influences mutuelles méthane-hélium s'exercent essentiellement entre hélium et hydrogène. La partie répulsive du potentiel d'interaction hydrogène, hydrogène s'exprime par la relation :

$$W_{\leftarrow H\ H\rightarrow} = + \frac{33,2}{D^{6,18}} \quad (Kcal),$$

où D est la distance des noyaux en regard avec 2,09 Å < D < 2,77 Å.

Nous appliquons numériquement cette formule semi-empirique dans la marge indiquée de distances ; d'où le tableau suivant des résultats :

D (Å)	$W_{\leftarrow H\ H\rightarrow}$ (Kcal)	D (Å)	$W_{\leftarrow H\ H\rightarrow}$ (Kcal)
2,09	0,3486	2,5	0,1153
2,2	0,2542	2,6	0,0904
2,3	0,1931	2,7	0,0716
2,4	0,1484	2,77	0,0611

Tableau n° XLVII

Energies de répulsion entre atomes d'hydrogène de liaisons C-H en regard en fonction de leur distance D

Les résultats sont représentés graphiquement sur la *Figure 55*.

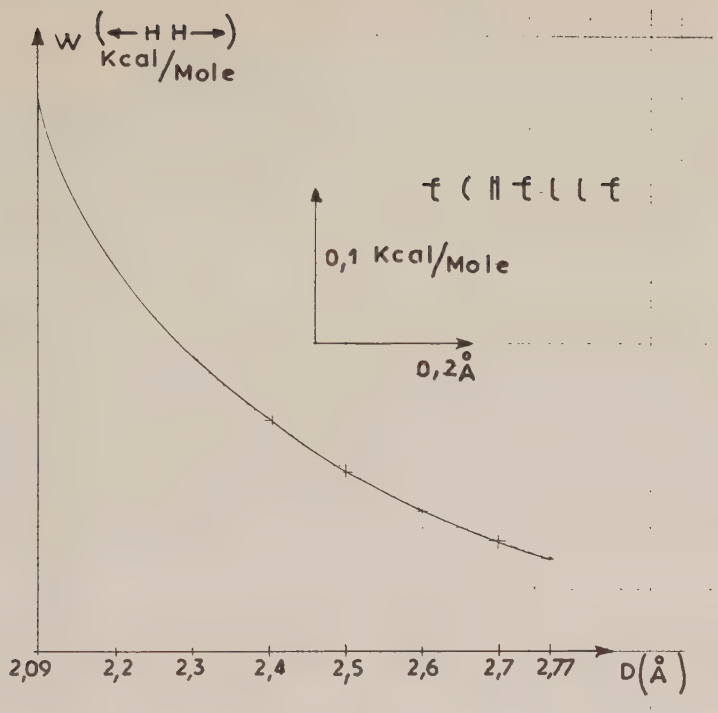


Fig. 55

Variations de l'énergie répulsive $W_{\leftarrow H\ H\rightarrow}$ en fonction de la distance

La courbe montre une augmentation très rapide de la répulsion à mesure que décroit la distance.

Chaque atome possède une distance minimale d'approche au-dessous de laquelle l'énergie répulsive se développe exclusivement vis-à-vis du partenaire en regard. Cette distance est en première approximation la même selon toutes les directions d'approche de l'atome et définit ainsi sa sphère de *VAN DER WAALS* ; elle est déterminée à partir de structures cristallines connues (*120*). *PAULING* (*121*), *COULSON* (*32*) donnent pour les atomes constitutifs du cholestérol les rayons des sphères de *VAN DER WAALS*, portés sur le tableau suivant :

	H	C	O
R°_{A}	*1,24*	*1,7*	*1,4*

Tableau n° XLVIII

Rayons de VAN DER WAALS des atomes constitutifs du cholestérol

Entre cholestérol et molécules voisines, des répulsions s'exercent éventuellement par sommation des recouvrements d'orbitales ; elles peuvent être suffisantes pour dissocier des complexes et nous étudierons leur importance biochimique dans la deuxième Section.

D/- CONCLUSIONS DU CHAPITRE II

Nous avons examiné les interactions du cholestérol et des molécules adjacentes à liaisons localisées, lorsque les contours de *VAN DER WAALS* voisinent suffisamment ; il y a répulsion des noyaux en regard. Si les orbitales se recouvrent, le déficit électronique de la zone commune, conforme au principe d'exclusion de *PAULI*, entraîne l'apparition d'une charge positive, qui sépare très énergiquement les deux partenaires.

L'estimation, par application du théorème électrostatique, des forces mises en jeu est très difficile dans le cas où les orbitales se pénètrent. Il faut tenir compte des interactions électroniques ; l'approximation hydrogénoïde devient insuffisante.

Nous donnons une évaluation des répulsions entre hydrogènes, respectivement liés à des carbones. Ces effets interviennent entre cholestérol et phospholipides, lipides neutres, hélices protidiques lorsque les contours de *VAN DER WAALS* sont très proches ou se chevauchent ; ils peuvent par sommation mettre en jeu des énergies suffisantes pour dissocier les complexes du cholestérol.

———— III ————

SECTION II

IMPORTANCE BIOCHIMIQUE DES FORCES DE COHESION ET DE REPULSION MISES EN JEU PAR LE CHOLESTEROL

Les conclusions du Chapitre I de la première Section indiquent que les liaisons apolaires localisées du cholestérol sont attractives vis-à-vis de sites homologues. Nous montrons, au Chapitre II, que ces mêmes liaisons deviennent répulsives au-dessous d'une certaine distance de leurs partenaires.

A partir de ces données, nous étudions les effets attractifs du noyau cyclopentanophénanthrénique et de la chaîne latérale isooctanoïde, qui constituent la partie apolaire de la molécule de cholestérol.

Le rôle biochimique des forces répulsives sera analysé ensuite.

I - EFFETS ATTRACTIFS DE LA MOLECULE DE CHOLESTEROL

Nous évaluerons, à titre d'exemple, les interactions du noyau stérolique et de sites apolaires CH_3, CH_2, C = C, appartenant à des molécules adjacentes. Les possibilités de la chaîne latérale seront également précisées.

A/- *EFFETS ATTRACTIFS DU NOYAU CYCLOPENTANOPHENANTHRENIQUE*

Les groupements CH_2, CH_3 sont supposés isotropes vis-à-vis des polarisabilités (*120*) et représentés

Figure 56, page 215 par une sphère de *VAN DER WAALS* de rayon 2 Å *(120)*, centrée sur la position moyennè du barycentre des charges électriques positives ou négatives.

Considérons différentes situations A_1, A_2, B_1, B_2, C_1, C_2 des centres de ces sites, qui sont respectivement en regard des cycles (A), (B), (C), (D) du noyau stérolique *(Fig. 56)* ; les sphères de *VAN DER WAALS* sont tangentes au contour latéral du cyclopentanophénanthrène.

Recherchons les distances de l'un des points A_1, A_2, B_1, B_2, C_1, C_2 aux centres de gravité électroniques permanents du cycle correspond ; la valeur moyenne des distances permettra d'évaluer un ordre de grandeur de l'énergie attractive.

1/- *DETERMINATION DES DISTANCES MOYENNES D'INTERACTION*

Nous portons sur le *Tableau n° XLIX* les coordonnées X, Y, Z des points A_1, A_2, B_1, B_2, C_1, C_2 et des barycentres électroniques permanents des liaisons du noyau stérolique ; pour une liaison A-B, les coordonnées de son barycentre électronique G sont données par les relations :

$$X_G = X_A + \frac{a}{\ell}(X_B - X_A)$$

$$Y_G = Y_A + \frac{a}{\ell}(Y_B - Y_A)$$

$$Z_G = Z_A + \frac{a}{\ell}(Y_B - Y_A)$$

a = distance entre le noyau de l'atome A et G
ℓ = longueur de la liaison A-B

$\frac{a}{\ell}$ = 0,50 pour une liaison C-C *(voir p. 164)*

$\frac{a}{\ell}$ = 0,72 pour une liaison C-H *(voir p. 164)*

Les résultats sont groupés selon chaque type d'interaction envisagé.

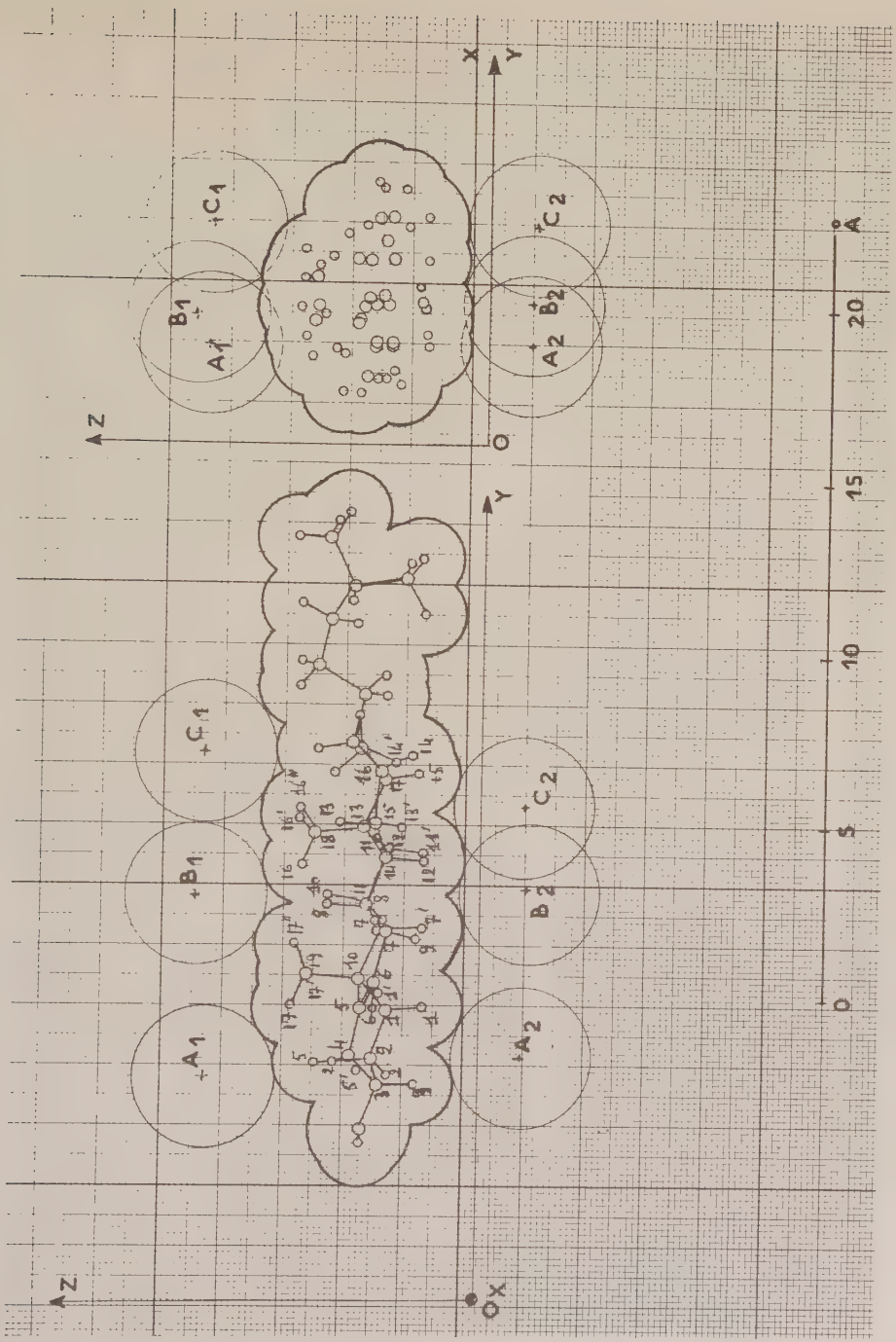


Fig. 56

Interactions du noyau stérolique et de sites apolaires, centrés en A_1, A_2, B_1, B_2, C_1, C_2

Coordonnées des sites A_1, A_2 et des barycentres électroniques du cycle (A) en regard				Coordonnées des sites B_1, B_2 et des barycentres électroniques du cycle (B) en regard			
	X	Y	Z		X	Y	Z
A_1	1,65	3,70	4,55	B_1	2,15	6,75	4,75
A_2	1,70	4,05	- 0,70	B_2	2,40	6,85	- 0,70
$G_{1,2}$	1,70	4,43	1,60	$G_{5,6}$	3,43	3,28	1,80
$G_{1,10}$	2,00	5,10	1,73	$G_{6,7}$	4,50	5,68	1,60
$g_{1,1}$	1,80	4,85	1,05	$G_{7,8}$	3,50	6,33	1,68
$g_{1,1'}$	1,30	5,03	2,28	$g_{7,7}$	4,22	6,28	1,68
$G_{2,3}$	2,08	3,80	1,67	$g_{7,7'}$	3,83	6,21	1,10
$g_{2,2}$	1,60	4,00	2,25	$G_{8,9}$	2,75	6,35	1,75
$g_{2,2'}$	1,34	1,53	1,57	$g_{8,8}$	3,10	6,55	2,32
$G_{3,4}$	2,78	3,85	1,80	$G_{9,10}$	2,35	5,75	1,80
$g_{3,3}$	2,63	3,60	1,24	$g_{9,9}$	2,40	6,04	1,17
$G_{4,5}$	3,10	4,50	1,95	$G_{10,5}$	2,70	5,13	1,95
$g_{4,5}$	2,99	4,03	2,50	$G_{10,19}$	2,17	5,43	2,40
$g_{4,5}$	3,50	3,88	1,93	$g_{19,17}$	2,19	5,00	2,98
$G_{5,10}$	2,70	5,13	1,95	$g_{19,17'}$	1,58	5,44	2,80
				$g_{19,17''}$	2,23	5,72	2,98

Table

Coordonnées des centres de sites polarisables et des barycentr
électroniques des liaisons du noyau stérolique

oordonnées des sites B_1, B_2 et des arycentres électroniques du cycle (C) en regard				Coordonnées des sites C_1, C_2 et des barycentres électroniques du cycle (D) en regard			
	X	Y	Z		X	Y	Z
B_1	2,15	6,75	4,75	C_1	3,70	9,15	4,60
B_2	2,40	6,85	- 0,70	C_2	3,70	8,25	- 0,75
$G_{9,11}$	2,00	6,38	1,73	$G_{14,15}$	3,43	7,63	1,60
$g_{11,10}$	1,60	6,70	2,30	$g_{14,12}$	3,10	7,35	1,07
$g_{11,10'}$	1,24	6,42	1,67	$g_{15,13}$	3,93	7,94	2,13
$G_{11,12}$	1,60	7,18	1,67	$g_{15,13'}$	4,11	7,86	1,50
$g_{12,11}$	1,24	7,66	1,64	$G_{15,16}$	3,58	8,33	1,70
$g_{12,11'}$	1,60	7,44	1,07	$g_{16,14}$	3,47	9,00	1,27
$G_{12,13}$	1,95	7,73	1,70	$g_{16,14'}$	3,54	8,89	1,48
$G_{13,18}$	2,30	7,80	2,30	$G_{16,17}$	2,95	8,70	1,65
$g_{18,16}$	2,23	7,38	2,84	$g_{17,15}$	2,36	8,72	1,17
$g_{18,16'}$	1,90	7,94	2,88	$G_{17,13}$	2,40	8,22	1,75
$g_{18,16''}$	2,62	8,05	2,88				
$G_{13,14}$	2,70	7,58	1,70				
$g_{14,12}$	3,10	7,35	1,07				
$G_{14,8}$	3,10	6,95	1,67				

° XLIX

EGENDE

$_{i,j}$ = *barycentre électronique de la liaison* C_i-C_i

$_{i,j}$ = *barycentre électronique de la liaison* C_i-H_i

A partir de ces coordonnées, calculons les distances du centre d'un site aux barycentres électroniques du cycle en regard ; entre le centre A et un barycentre G, la distance est donnée par la relation :

$$D = \sqrt{(X_A - X_G)^2 + (Y_A - Y_G)^2 + (Z_A - Z_G)^2}$$

Pour chaque état étudié nous déterminons également la distance moyenne d'interaction en tenant compte de l'échelle de la *Figure 56, page 215* (facteur de conversion K = *1,72*). Les résultats sont portés sur le *Tableau L, page 220*).

La distance moyenne d'interaction diffère peu entre les sites A_1 et A_2, B_1 et B_2 ; elle est notablement plus faible pour C_2 que pour C_1 ; ces valeurs constituent des distances minimales d'approche entre groupement apolaire et cycle en regard du noyau stérolique.

$A_1 \longleftrightarrow (A)$		$A_2 \longleftrightarrow (A)$		$B_1 \longleftrightarrow (B)$		$B_2 \longleftrightarrow (B)$	
$A_1\text{-}G_{\pi,20}$	3,04	$A_2\text{-}G_{1,2}$	2,95	$B_1\text{-}G_{5,6}$	4,73	$B_2\text{-}G_{5,6}$	4,48
$A_1\text{-}G_{1,10}$	3,20	$A_2\text{-}G_{1,10}$	2,66	$B_1\text{-}G_{6,7}$	4,07	$B_2\text{-}G_{6,7}$	3,33
$A_1\text{-}g_{1,10}$	3,69	$A_2\text{-}g_{1,1}$	1,93	$B_1\text{-}G_{7,8}$	3,38	$B_2\text{-}G_{7,8}$	2,67
$A_1\text{-}g_{1,10}$	2,65	$A_2\text{-}g_{1,1'}$	3,16	$B_1\text{-}g_{7,7}$	3,73	$B_2\text{-}g_{7,7}$	3,00
$A_1\text{-}G_{2,3}$	2,91	$A_2\text{-}G_{2,3}$	2,41	$B_1\text{-}g_{7,7'}$	4,05	$B_2\text{-}g_{7,7'}$	2,30
$A_1\text{-}g_{2,2}$	2,32	$A_2\text{-}g_{2,2}$	2,15	$B_1\text{-}G_{8,9}$	3,09	$B_2\text{-}G_{8,9}$	2,52
$A_1\text{-}g_{2,2}$	3,70	$A_2\text{-}g_{2,2'}$	3,41	$B_1\text{-}g_{8,8}$	1,58	$B_2\text{-}g_{8,8}$	3,11
$A_1\text{-}G_{3,4}$	2,97	$A_2\text{-}G_{1,4}$	2,73	$B_1\text{-}G_{9,10}$	3,12	$B_1\text{-}G_{9,1}$	2,73
$A_1\text{-}g_{3,3}$	3,35	$A_2\text{-}g_{3,3}$	2,20	$B_1\text{-}g_{9,9}$	3,66	$B_2\text{-}g_{9,9}$	2,04
$A_1\text{-}G_{4,5}$	3,08	$A_2\text{-}G_{4,5}$	3,03	$B_1\text{-}G_{10,5}$	3,28	$B_2\text{-}G_{10,5}$	3,17
$A_1\text{-}g_{4,5}$	2,47	$A_2\text{-}g_{4,5}$	3,35	$B_1\text{-}G_{10,19}$	2,71	$B_2\text{-}G_{10,19}$	3,32
$A_1\text{-}g_{4,5'}$	3,25	$A_2\text{-}g_{4,5'}$	3,19	$B_1\text{-}g_{19,17}$	2,50	$B_2\text{-}g_{19,17}$	4,12
$A_1\text{-}G_{5,1}$	3,15	$A_2\text{-}G_{5,10}$	3,03	$B_1\text{-}g_{19,17'}$	2,42	$B_2\text{-}g_{19,17'}$	3,86
$A_1\text{-}G_{10,19}$	3,26	$A_2\text{-}G_{10,19}$	4,04	$B_1\text{-}g_{19,17''}$	2,05	$B_2\text{-}g_{19,17''}$	2,05
$A_1\text{-}g_{19,17}$	2,11	$A_2\text{-}g_{19,17}$	3,83				
$A_1\text{-}g_{19,17'}$	2,47	$A_2\text{-}g_{19,17'}$	3,63				
$A_1\text{-}g_{19,17''}$	2,62	$A_2\text{-}g_{19,17''}$	3,82				
Somme	50,24	Somme	51,52	Somme	44,37	Somme	42,70
Moyenne	2,95	Moyenne	3,03	Moyenne	3,16	Moyenne	3,05
K = 1,72	5,07 Å	K = 1,72	5,21 Å	K = 1,72	5,44 Å	K = 1,72	5,25 Å

Tablea

Distances du centre d' un site aux barycentres électroniqu
du cycle en regard

$B_1 \longleftrightarrow (C)$		$B_2 \longleftrightarrow (C)$		$C_1 \longleftrightarrow (D)$		$C_2 \longleftrightarrow (D)$	
$B_1\text{-}G_{9,11}$	3,05	$B_2\text{-}G_{9,11}$	2,51	$C_1\text{-}G_{14,15}$	3,37	$C_2\text{-}G_{14,15}$	2,44
$B_1\text{-}g_{11,10}$	2,51	$B_2\text{-}g_{11,10}$	3,03	$C_1\text{-}g_{14,12}$	4,01	$C_2\text{-}g_{14,12}$	2,12
$B_1\text{-}g_{11,10'}$	3,13	$B_2\text{-}g_{11,10'}$	2,67	$C_1\text{-}g_{15,13}$	2,76	$C_2\text{-}g_{15,13}$	2,91
$B_1\text{-}G_{11,12}$	3,16	$B_2\text{-}G_{11,12}$	2,53	$C_1\text{-}g_{15,13'}$	3,38	$C_2\text{-}g_{15,13'}$	2,32
$B_1\text{-}g_{12,11}$	3,37	$B_2\text{-}g_{12,11}$	2,74	$C_1\text{-}G_{15,16}$	3,01	$C_2\text{-}G_{15,16}$	2,45
$B_1\text{-}g_{12,11'}$	3,78	$B_2\text{-}g_{12,11'}$	2,03	$C_1\text{-}g_{16,14}$	3,34	$C_2\text{-}g_{16,14}$	2,12
$B_1\text{-}G_{12,13}$	3,21	$B_2\text{-}G_{12,13}$	2,59	$C_1\text{-}g_{16,14'}$	3,13	$C_2\text{-}g_{16,14'}$	2,28
$B_1\text{-}G_{13,18}$	2,67	$B_2\text{-}G_{13,18}$	3,15	$C_1\text{-}G_{16,17}$	3,08	$C_2\text{-}G_{16,17}$	2,51
$B_1\text{-}g_{18,16}$	2,01	$B_2\text{-}g_{18,16}$	3,58	$C_1\text{-}g_{17,15}$	3,61	$C_2\text{-}g_{17,15}$	2,39
$B_1\text{-}g_{18,16'}$	2,23	$B_2\text{-}g_{18,16'}$	3,78	$C_1\text{-}G_{17,13}$	3,27	$C_2\text{-}G_{17,13}$	2,82
$B_1\text{-}g_{18,16''}$	2,33	$B_2\text{-}g_{18,16''}$	3,65				
$B_1\text{-}G_{14,14}$	3,21	$B_2\text{-}G_{13,14}$	2,53				
$B_1\text{-}g_{14,12}$	3,85	$B_2\text{-}g_{14,12}$	1,97				
$B_1\text{-}G_{14,8}$	3,23	$B_2\text{-}G_{14,18}$	2,47				
Somme	41,74	Somme	39,22	Somme	32,96	Somme	24,36
Moyenne	2,98	Moyenne	2,80	Moyenne	3,30	Moyenne	2,43
K = 1,72	5,12 Å	K = 1,72	4,82 Å	K = 1,72	5,68 Å	K = 1,72	4,18 Å

° L

EGENDE

$\longleftrightarrow$(A) *interaction du site A avec le cycle (A) en regard*

- $G_{i,j}$ *distance du site A au barycentre électronique de la liaison* $C_i\text{-}C_j$
- $g_{i,j}$ *distance du site A au barycentre électronique de la liaison* $C_i\text{-}H_j$

2/- *ENERGIES ATTRACTIVES*

Rappelons que l'énergie attractive liaison-liaison se met sous la forme :

$$W = -\frac{A}{D^6}$$

A est le coefficient attractif
D la distance entre barycentres des partenaires

Nous utilisons les valeurs de A calculées à partir des polarisabilités moyennes de liaisons. Les énergies de cohésion correspondantes, évaluées pour des cristaux de paraffine, paraissent en meilleur accord avec les résultats thermodynamiques que les résultats déterminés en fonction des moyennes quadratiques des déplacements électroniques (*voir Tableau XLV, p. 200*).

Les interactions de la liaison apolaire (σ, π) (C=C) et du cycle en regard (A), (B),(C) ou (D) seront également étudiées en situant son barycentre aux points A_1, A_2, B_1, B_2, C_1, C_2. Les coefficients attractifs entre liaisons du cycle et liaison (C=C), anisotrope vis-à-vis des polarisabilités, sont calculés par la méthode variationnelle en fonction des moyennes quadratiques des déplacements électroniques ; ils dépendent de l'orientation relative des partenaires en regard ; leurs valeurs moyennes selon toutes les dispositions étudiées au *Tableau XXXIX, page 177*, sont prises en première approximation (*voir Tableau XL, p. 181*).

Les interactions entre sites apolaires CH_3, CH_2, C=C et cycle en regard du noyau stérolique sont représentées sur le *Tableau LI, page 224* avec les équations qui donnent les énergies correspondantes.

Les distances minimales d'approche sont les valeurs moyennes précédemment calculées (*Tableau L, p. 221*) ; nous ferons varier D jusqu'à 8 Å pour suivre les diminutions des énergies attractives. Les résultats numériques sont groupés sur le *Tableau LII, page 226*.

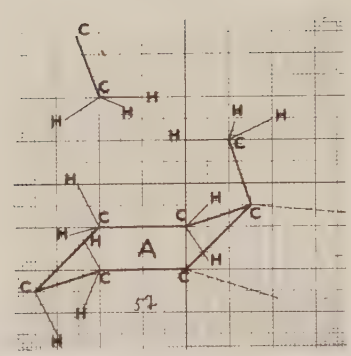


Fig. 57

Interaction $CH_3 \leftrightarrow (A)$

Energie d'interaction

$$W_{CH_3 \leftrightarrow (A)} = 7W_{C-C,C-C} + 31W_{C-C,C-H} + 30W_{C-H,C-H}$$

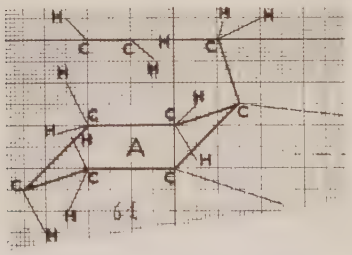


Fig. 61

Interaction $CH_2 \leftrightarrow (A)$

Energie d'interaction

$$W_{CH_2 \leftrightarrow (A)} = 7W_{C-C,C-C} + 24W_{C-C,C-H} + 20W_{C-H,C-H}$$

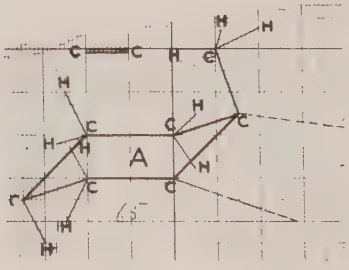


Fig. 65

Interaction $C=C \leftrightarrow (A)$

Energie d'interaction

$$W_{C=C,(A)} = 7W_{C=C,C-C} + 10W_{C=C,C-H}$$

Tableau n° LI

Schémas d'interactions des sites apolaires et des cycles en regard du noyau stérolique
Equations donnant les énergies attractives correspondantes

- 1°) INTERACTIONS METTANT EN JEU LE SITE APOLAIRE CH_3

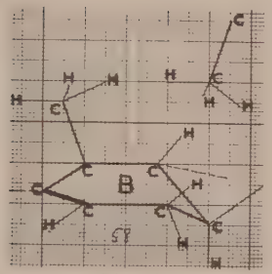


Fig. 58

Interaction $CH_2 \leftrightarrow (B)$
Energie d'interaction

$$W_{CH_3 \leftrightarrow (B)} = 6W_{C\text{-}C,C\text{-}C} + W_{C=C,C\text{-}C} + 26W_{C\text{-}C,C\text{-}H} + 3W_{C=C,C\text{-}H}$$

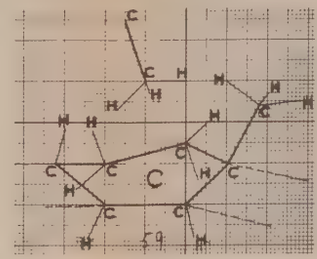


Fig. 59

Interaction $CH_3 \leftrightarrow (C)$
Energie d'interaction

$$W_{CH_3 \leftrightarrow (C)} = 7W_{C\text{-}C,C\text{-}C} + 31W_{C\text{-}C,C\text{-}H} + 30W_{C\text{-}H,C\text{-}H}$$

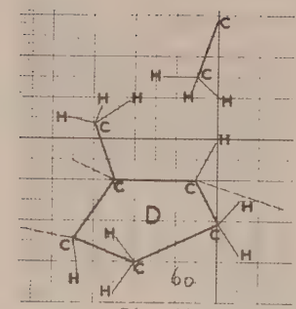


Fig. 60

Interaction $CH_3 \leftrightarrow (D)$
Energie d'interaction

$$W_{CH_3 \leftrightarrow (D)} = 6W_{C\text{-}C,C\text{-}C} + 27W_{C\text{-}C,C\text{-}H} + 27W_{C\text{-}H,C\text{-}H}$$

- 2°) INTERACTIONS METTANT EN JEU LE SITE APOLAIRE CH_2

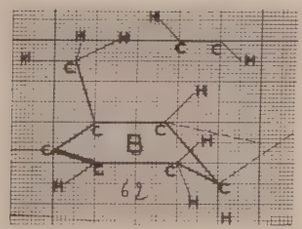


Fig. 62

Interaction $CH_2 \leftrightarrow (B)$
Energie d'interaction

$$W_{CH2 \leftrightarrow (B)} = 6W_{C\text{-}C,C\text{-}C} + W_{C=C,C\text{-}C} + 20W_{C\text{-}C,C\text{-}H} + 20W_{C\text{-}C,C\text{-}H} + 2W_{C\text{-}C,C\text{-}H}$$

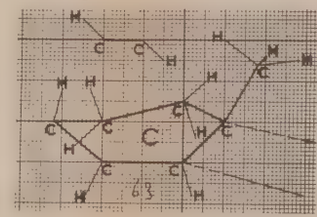


Fig. 63

Interaction $CH_2 \leftrightarrow (C)$
Energie d'interaction

$$W_{CH_2 \leftrightarrow (C)} = 7W_{C\text{-}C,C\text{-}C} + 24W_{C\text{-}C,C\text{-}H} + 20W_{C\text{-}H,C\text{-}H}$$

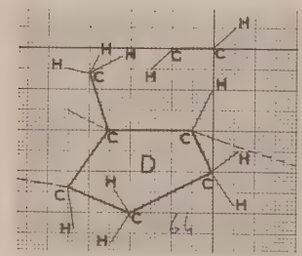


Fig. 64

Interaction $CH_2 \leftrightarrow (D)$
Energie d'interaction

$$W_{CH_2 \leftrightarrow (D)} = 6W_{C\text{-}C,C\text{-}C} + 21W_{C\text{-}C,C\text{-}H} + 18W_{C\text{-}H,C\text{-}H}$$

- 3°) INTERACTIONS METTANT EN JEU LE SITE APOLAIRE C=C

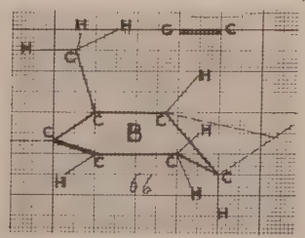


Fig. 66

Interaction C=C↔(B)
Energie d'interaction

$$W_{C=C,(B)} = 6W_{C=C,C\text{-}C} + W_{C=C,C=C} + 8W_{C=C,C\text{-}H}$$

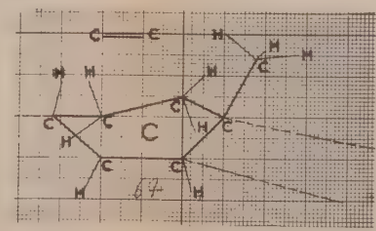


Fig. 67

Interaction C=C↔(C)
Energie d'interaction

$$W_{C=C,(C)} = 7W_{C=C,C\text{-}C} + 10W_{C=C,C\text{-}H}$$

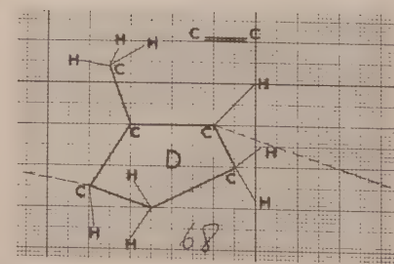


Fig. 68

Interaction C=C, (D)
Energie d'interaction

$$W_{C=C,(D)} = 6W_{C\text{-}C,C=C} + 9W_{C\text{-}H,C=C}$$

Interactions	$A_1 \leftrightarrow (A)$		$A_2 \leftrightarrow (A)$		$B_1 \leftrightarrow (B)$		$B_1 \leftrightarrow (B)$	
Sites	Distances (Å)	Energies en Kcal	Distances (Å)	Energies en Kcal	Distances (Å)	Energies en Kcal	Distances (Å)	Energies en Kcal
CH_3	5,07	- 0,57	5,21	- 0,51	5,44	- 0,42	5,25	- 0,55
	6	- 0,22	6	- 0,22	6	- 0,25	6	- 0,25
	7	- 0,07	7	- 0,07	7	- 0,10	7	- 0,10
	7	- 0,04	8	- 0,04	8	- 0,04	8	- 0,04
CH_2	5,07	- 0,42	5,21	- 0,37	5,44	- 0,41	5,25	- 0,52
	6	- 0,16	6	- 0,16	6	- 0,24	6	- 0,24
	7	- 0,06	7	- 0,06	7	- 0,10	7	- 0,10
	8	- 0,03	8	- 0,03	8	- 0,04	8	- 0,04
C=C	5,07	- 0,81	5,21	- 0,72	5,44	- 0,52	5,25	- 0,67
	6	- 0,31	6	- 0,31	6	- 0,31	6	- 0,31
	7	- 0,12	7	- 0,12	7	- 0,12	7	- 0,12
	8	- 0,06	8	- 0,06	8	- 0,05	8	- 0,05

Tableau

Energies attractives entre
et cycles en regard du noyau stérolique

LEGENDE

A↔(A) : *Interaction du*

$B_1 \longleftrightarrow (C)$		$B_2 \longleftrightarrow (C)$		$C_1 \longleftrightarrow (D)$		$C_2 \longleftrightarrow (D)$	
stances (Å)	Energies en Kcal	Distances (Å)	Energies en Kcal	Distances (Å)	Energies en Kcal	Distances (Å)	Energies en Kcal
		4,82	- 0,82			4,18	- 1,70
5,12	- 0,51	5	- 0,65	5,68	- 0,26	5	- 0,57
6	- 0,22	6	- 0,22	6	- 0,19	6	- 0,19
7	- 0,07	7	- 0,07	7	- 0,08	7	- 0,08
8	- 0,04	8	- 0,04	8	- 0,03	8	- 0,03
		4,82	- 0,60			4,18	- 1,25
5,12	- 0,37	5	- 0,48	5,68	- 0,19	5	- 0,42
6	- 0,16	6	- 0,16	6	- 0,14	6	- 0,14
7	- 0,06	7	- 0,06	7	- 0,06	7	- 0,06
8	- 0,03	8	- 0,03	8	- 0,03	8	- 0,03
		4,82	- 1,17			4,18	- 2,44
5,12	- 0,73	5	- 0,93	5,68	- 0,40	5	- 0,82
6	- 0,31	6	- 0,31	6	- 0,27	6	- 0,27
7	- 0,12	7	- 0,12	7	- 0,11	7	- 0,11
8	- 0,06	8	- 0,06	8	- 0,05	8	- 0,05

LII

tes apolaires CH_3, CH_2, C = C

différentes distances moyennes d'interaction

e A avec le cycle (A)

3/- DISCUSSION DES RESULTATS

Les énergies attractives, données par le *Tableau LII, page 226*, ne sont que les ordres de grandeur de l'interaction réelle des sites et du noyau stérolique ; seule est considérée l'influence sur chaque groupement du cycle apolaire directement en regard ; les liaisons des cycles adjacents, bien que beaucoup plus éloignées, exercent des attractions dont la sommation peut être non négligeable. Nous avons choisi la valeur moyenne des distances entre centre du site et liaisons du cycle partenaire pour calculer l'attraction correspondante ; le résultat obtenu n'est, de ce fait, qu'une première approximation.

L'attraction exercée sur un groupement CH_3 par le cycle en regard (*Tableau LII, p. 226*) est en moyenne quatre fois plus importante que l'interaction $CH_3 \leftrightarrow CH_3$ à la même distance moyenne liaison-liaison (*voir Tableau XLII, p. 195*). Les effets sur le site CH_2 sont, selon les cas, de cinq à huit fois plus forts que les effets $CH_2 \leftrightarrow CH_2$ à la même distance moyenne liaison-liaison. La structure cyclopentanophénanthrénique favorise les attractions de *LONDON* par le cumul d'unités attractives qu'elle permet.

Le *Tableau LII, page 226*, montre que la marge utile de distance entre site apolaire et cycle associé est étroite, de *4* à *7* Å. La face du noyau stérolique, portant les méthyles *18* et *19*, et la face opposée possèdent en moyenne des distances minimales d'approche qui diffèrent peu en regard des cycles (A) et (B) ; leurs capacités d'attraction y sont, de ce fait, comparables. La face inférieure du cycle (D), opposée aux méthyles *18* et *19*, permet un minimum d'approche nettement plus faible que celui de la face supérieure; les interactions $C_2 \leftrightarrow$(D) sont, quelle que soit la nature du site en C_2, supérieures à l'agitation thermique à la température biologique de *37°C* (*voir Tableau LII, p. 226*). L'énergie attractive des contours latéraux du noyau stérolique est bien moindre que celle des faces ; vis-à-vis d'un site adjacent, les liaisons du bord opposé ont des distances de 2 à *4* Å supérieures à celles du bord voisin (*Fig. 13, p. 26-27*) ; leur contribution est, de ce fait, très faible.

B/- EFFETS ATTRACTIFS DE LA CHAINE LATERALE ISOOCTANOIDE

Par suite de l'encombrement stérique du méthyle 21 et de l'isométhyle terminal, aucun accolement étroit n'est permis entre cette chaîne et un cycle adjacent ou une chaîne paraffinique voisine. Seuls les méthyles peuvent jouer un rôle d'appoint ; les interactions avec des groupements identiques à 4 Å de distance moyenne liaison-liaison sont de l'ordre de - 0,6 Kcal (*Tableau XLII, p. 195*). Le rôle de la chaîne latérale paraît bien moins important que celui du noyau polycyclique dans les mécanismes d'association.

C/- CONCLUSIONS RELATIVES AUX EFFETS ATTRACTIFS DU CHOLESTEROL

L'ensemble des calculs, que nous présentons, conduit aux conclusions suivantes :

a/- Les attractions de *LONDON* entre cholestérol et partenaires à liaisons localisées sont d'autant plus fortes que le nombre de liaisons en interaction à une distance comprise entre 4 et 7 Å est plus important

b/- L'interaction diminue avec la distance suivant une loi en D^{-6}. L'allure très rapide de cette décroissance est indiquée par la courbe de la *Figure 53, p. 202*, représentant l'attraction $CH_2 \leftrightarrow CH_2$ en fonction de la distance.

Les forces de cohésion interviennent pour accoler étroitement cholestérol et partenaire. L'aire transversale du noyau stérolique (38 $Å^2$) varie peu au cours des associations par suite de sa rigidité structurale (*voir p. 21*); au contraire, si le partenaire présente une conformation stérique souple et variable, chaîne paraffinique par exemple, il peut s'accoler étroitement au noyau sous l'effet des forces de cohésion et son aire transversale se trouve ainsi réduite. Nous rencontrerons ultérieurement (*voir p. 236*) des exemples biochimiques de telles condensations.

c/- L'additivité des interactions entre liaisons à orbitales localisées du cholestérol et de son partenaire entraîne une extrême variabilité des forces attractives. L'énergie de cohésion des complexes du cholestérol présente tous les degrés possibles d'intensité. Cette notion paraît conforme aux données acquises sur la biologie de cette molécule. La forme véhiculée par les β lipoprotéïnes est selon toute vraisemblance faiblement liée parce que susceptible d'échanges souples et rapides avec les cellules (*124*). La forme in-

cluse des structures hautement organisées comme les membranes cellulaires (*168*), les figures de myéline (*47*), les membranes des globules rouges (*156*) est, au contraire, fortement liée à ses partenaires : phospholipides, triglycérides ; par le très grand nombre de liaisons apolaires susceptibles d'intervenir, par la rigidité structurale, par l'efficacité de ses effets de condensation avec des partenaires comme les chaînes d'acides gras, le noyau stérolique joue le rôle d'une véritable clef de voûte de l'architecture membranaire ; il paraît, pour une bonne part, responsable de la résistance mécanique des membranes d'hématies aux chocs que leur impose le flot sanguin (*167*). Selon *POLONOVSKI* (*124*) les hypocholestérolémies graves se traduisent par une fragilité osmotique des hématies (acantocythose) ; mais *SOULA* (*156*) observe que la répartition des lipides globulaires au cours de cette anémie n'a pas été étudiée.

II - EFFETS REPULSIFS DE LA MOLECULE DE CHOLESTEROL

Le cholestérol, comme ses partenaires d'association (phospholipides, triglycérides, hélices protidiques), possède des hydrogènes périphériques. Les répulsions par approche étroite ou recouvrement de leurs orbitales électroniques doivent jouer un rôle dans la biologie de cette molécule. Nous essaierons de fournir, à l'aide des données du Chapitre II de la Section I, *page 205*, des éléments théoriques d'interprétation ; ces éléments seront ensuite rapprochés de quelques faits expérimentaux.

A/- ELEMENTS THEORIQUES D'INTERPRETATION

Lors des phénomènes d'échange de cholestérol entre un site donneur (β-lipoprotéïne) et site accepteur (membrane cellulaire), des remaniements structuraux ont certainement lieu au niveau du donneur ; ces remaniements doivent mettre en jeu des répulsions d'approche ou de recouvrement qui, pour des molécules à liaisons localisées, sont additives (*voir p. 208*). L'énergie répulsive peut, par sommation d'effets élémentaires, s'avérer suffisante pour décoller le cholestérol de ses partenaires d'association. La partie mobile de la chaîne latérale joue, par l'encombrement stérique du groupement isométhyle terminal, un rôle important dans les mécanismes de répulsion. La rigidité structurale du noyau stérolique permet son décollement en bloc. Les esters du cholestérol sont, eux, beaucoup plus difficiles à désolidariser de leurs partenaires; par suite de la flexibilité, de la souplesse torsionnelle et des multiples conformations possibles de la chaîne d'acide gras, il faut une synergie répulsive bien plus délicate à réaliser pour provoquer le décollement.

B/- FAITS EXPERIMENTAUX

Une chaîne paraffinique entièrement apolaire peut être incluse grâce aux forces de cohésion dans un film d'épaisseur monomoléculaire de lipides amphiphiles (comme les acides gras ou les phospholipides), dispersé sur une surface aqueuse ; par augmentation suffisante de la pression superficielle, la chaîne paraffinique est exclue du film (*76*). Les forces répulsives paraissent directement responsables de cette éviction.

Des échanges de cholestérol sont observés à l'aide du marquage isotopique entre chylomicrons et lipoprotéïnes chez le rat (*24,25*).

Les travaux expérimentaux indiquent que le cholestérol libre s'échange beaucoup plus vite que l'ester correspondant (*134*). *HAGERMANN* et *GOULD* ont également montré des échanges rapides du cholestérol libre de β-lipoprotéïnes avec celui des hématies (*57*).

C/- DISCUSSION

L'expérimentation n'atteint malheureusement pas les mécanismes intimes des réactions d'échange du cholestérol. Nous en sommes réduits, dans ce domaine, à des éléments purement théoriques d'interprétation qui découlent de l'étude directe de cette molécule par la mécanique quantique. De nombreux résultats expérimentaux sont encore nécessaires pour mesurer l'importance réelle des forces répulsives.

III - CONCLUSION DE LA SECTION II

A l'aide de résultats sur les interactions entre liaisons apolaires et en utilisant leur additivité, nous avons déterminé les ordres de grandeur des attractions entre cycles de noyau stérolique et sites apolaires en regard (CH_2 CH_3, C=C). Nous pouvons constater à quel point la structure cyclopentanophénanthrénique du noyau est favorable aux interactions de *LONDON*, comprendre comment les énergies de cohésion peuvent être d'intensité très variable par le nombre de liaisons apolaires en interaction, les distances des partenaires. Ces possibilités confèrent au noyau stérolique un rôle essentiel au sein des membranes ou des figures de myéline en assurant leur cohésion et, de ce fait, leur résistance mécanique et osmotique.

L'importance des forces répulsives est analysée ensuite du point de vue théorique ; elle montre que le cholestérol s'échange bien plus aisément que son ester. Mais, entre éléments théoriques d'interprétation et constatations expérimentales, la marge est encore trop grande pour comprendre le rôle exact joué par les répulsions dans les processus d'échange.

———m———

QUATRIEME PARTIE

ESSAI DE SYNTHESE

PERSPECTIVES BIOCHIMIQUES INTRODUITES PAR LES APPORTS DE LA MECANIQUE QUANTIQUE

Les possibilités du cholestérol de mettre en jeu des interactions électrostatiques et des interactions de *LONDON* avec des molécules adjacentes ont été successivement analysées dans la seconde et la troisième parties de notre travail. Nous montrerons, à propos de quelques exemples biochimiques d'association, comment forces électrostatiques et forces de *LONDON* s'exercent en complète synergie et confèrent de la sorte au cholestérol un pouvoir complexant élevé.

Les données, fournies par la mécanique quantique sur les énergies électrostatiques ou les énergies attractives entre liaisons apolaires, ouvrent des perspectives biochimiques qui seront analysées ensuite.

I - RAPPORTS ENTRE INTERACTIONS ELECTROSTATIQUES ET INTERACTIONS DE *LONDON*

La molécule de cholestérol possède deux liaisons polaires C-O et O-H, qui attirent les charges ioniques en regard ou mettent en jeu des liaisons hydrogènes. Les interactions des dipôles permanents ou des dipôles permanents et des dipôles induits sont toujours négligeables (*voir p. 140* et *141*).

L'énergie nécessaire à la stabilité de complexes dans un milieu biologique est généralement estimée à - 6, -9 *Kcal/mole* (*146,174*). Nous avons vu que, dans des circonstances exceptionnellement favorables (distance d'appro-

che entre 3 et 4 Å, milieu interstitiel vide), les contributions charges-dipôles atteignent - 6 , - 8 Kcal. Mais ces conditions optimales ne sont pas le plus souvent remplies ; l'eau en particulier s'interpose entre les sites actifs, abaissant vingt fois environ l'attraction ; les effets électrostatiques n'assurent plus à eux seuls l'existence du complexe. Une énergie d'appoint est indispensable ; elle est fournie par les interactions de *LONDON* des parties apolaires adjacentes du cholestérol et de son partenaire. Par sommation, l'énergie devient très supérieure au seuil indispensable. A propos de quelques cas d'association, nous discuterons les possibilités que présente la molécule de cholestérol de mettre harmonieusement en jeu forces électrostatiques et forces de *LONDON*.

A/- EXEMPLES BIOCHIMIQUES D'ASSOCIATION DU CHOLESTEROL

Nous examinerons successivement les associations du cholestérol à des chaînes paraffiniques dont une extrémité est polaire, aux phospholipides et aux protéïnes.

1/- ASSOCIATION DU CHOLESTEROL AVEC DES CHAINES PARAFFINIQUES A EXTREMITES POLAIRES

Une chaîne paraffinique de formule générale $C_nH_{2n+1}X$, où X est un groupe ionique terminal, dispersée sur une surface aqueuse en présence de cholestérol, donne un film rigide d'épaisseur monomoléculaire (*76*). *GODDARD* et *SCHULMAN* (*55*), *MATALON* (*102*) ont mis en évidence des films rigides de cholestérol et d'hexadécanoate-1-sulfate dans des proportions équimoléculaires.

Les groupements polaires du cholestérol et de la chaîne s'attirent en phase aqueuse par interaction charge-dipôle ou liaison hydrogène selon leurs possibilités d'approche ; seule, l'étude de l'accolement de stéréomodèles peut nous renseigner sur ce dernier point. *SCHULMAN*, *PETHICA*, *FEW* et *SALTON* (*144*) montrent expérimentalement la séquence d'associativité suivante selon le groupement X :

$$-SO_4^{2-} > -SO_3^{2-} > -NH_3^{+} > -COO^{-} > N(CH_3)_3^{+-}$$

Les groupes polaires étant solidarisés, la chaîne apolaire peut se dérouler le long du noyau stérolique et s'accoler à lui sous l'effet des sommations d'énergies attractives liaison-liaison.

2/- ASSOCIATION DU CHOLESTEROL AVEC LES PHOSPHOLIPIDES

α/- MECANISMES D'ASSOCIATION

Nous avons montré, à la Section II de la deuxième partie, que la contribution électrostatique a un ordre de grandeur de - *4 Kcal* ; elle est insuffisante à assurer la cohésion du complexe. Mais l'engagement du dipôle permanent $\vec{\mu}$ (C-O) permet au noyau stérolique de s'orienter sensiblement selon son axe longitudinal (*voir Fig. 13, p.26-27*).Vis-à-vis du phospholipide adjacent, cette situation est très favorable ; les chaînes d' acides gras peuvent se dérouler le long du noyau et s'accoler à lui sous l'effet des interactions de *LONDON* entre liaisons apolaires. La stabilité du complexe cholestérol-phospholipide dépend essentiellement de l'énergie de cohésion entre noyau et chaînes d'acides gras ; l'association cholestérol-lysolécithine doit, de ce fait, être bien moins stable que l'association cholestérol lécithine, puisque une seule chaîne grasse s'associe au noyau stérolique.

Trois cas sont à distinguer selon la nature des chaînes d'acides gras des phospholipides.

α)- Chaînes paraffiniques

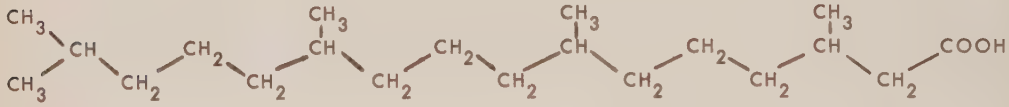
La multiplicité des conformations stériques possibles et la flexibilité de ces chaînes leur permettent un accolement étroit au noyau stérolique. Une seule condition est nécessaire ; les interactions liaison-liaison étant faibles (*Tableau XLII, p. 195*) il faut un grand nombre d'unités attractives pour que l'énergie globale de cohésion soit suffisante. La chaîne doit être assez longue ; si le nombre de ses carbones est supérieur à *16*, elle dépasse en longueur la molécule stérolique (*20* Å) et son extrémité vient coiffer le groupement isométhyle terminal ; cette situation correspond à une cohésion maximale.

Expérimentalement cholestérol et phospholipides à chaînes paraffiniques (Lα-dihexadecanoyl-lécithine) s'associent, dans des proportions équimoléculaires, sur une surface aqueuse pour constituer un film rigide ; la tension superficielle est de *33* dynes cm^{-1} (*77*). L'aire transversale du cholestérol est très peu réduite — *35* $Å^2$; l'aire transversale de la lécithine est fortement réduite du fait de l'étroite association de ses chaînes avec le noyau stérolique : de *41,5* à *39* $Å^2$ (*77*). Dans les films cholestérol-didécanoyl-Lα-lécithine, aucune réduction de l'aire transver-

sale spécifique du phospholipide n'est mise en évidence (*165*) ; les chaînes grasses sont trop courtes pour s'accoler au noyau.

β)- Chaînes paraffiniques portant des substituants

La présence de substituants augmente l'aire transversale et l'encombrement stérique d'une chaîne qui ne peut plus s'accoler au noyau stérolique. Le nombre d'unités attractives est très inférieur au cas des chaînes non substituées ; l'énergie de cohésion est trop faible pour qu'il y ait association. Dans la polynévrite héréditaire, ataxique et amaurotique de *REFSUM* (*75*), l'analyse du sérum montre peu de modifications sinon la présence caractéristique d'acide phytanique (acide *3, 7, 11, 15* tétraméthyl hexadécanoïque) dont nous donnons ci-dessous la formule :



Cette molécule représente dans quelques cas *50* % des acides gras (*75*). Le cholestérol ne peut s'accoler à une lécithine comportant une ou deux molécules d'acides phytaniques ; l'association cholestérol-phospholipide étant indispensable à l'existence des figures de myéline (*47*), il est possible que sa carence soit responsable de la démyélinisation observée dans la polynévrite de *REFSUM* (*75*).

γ)- Chaînes non saturées.

Deux facteurs influent directement les possibilités d'association entre cholestérol et chaînes non saturées :

- les liaisons (σ,π) mettent en jeu des interactions de *LONDON* beaucoup plus fortes que les liaisons σ (*voir Tableau XL, p. 181*).

- l'isométrie cis-trans impose l'encombrement stérique de la chaîne et le nombre d'interactions liaison-liaison ; le passage de la forme cis à la forme trans, exigeant *90 Kcal* (*68*), est impossible dans les conditions biologiques.

L'isométrie cis-trans peut selon les cas soit permettre des associations très fortes, soit au contraire les interdire. D'où des faits expérimentaux apparemment contradictoires.

La γ octodécanoyl-β cis-9-octodécénoyl-Lα léci thine forme avec le cholestérol, sur une surface aqueuse, un film rigide ayant une tension superficielle de 33 dynes/cm (77) ; l'aire transversale de la lécithine est réduite de 59 à 49 $\mathring{A}^2$. Pourtant des films de lécithine ou de phosphatidyl-éthanolamine, ayant des acides linoléïques, ne montrent, en présence du cholestérol, aucune réduction de l'aire transversale des phospholipides (166).

b/- *IMPORTANCE DES ASSOCIATIONS CHOLESTEROL-PHOSPHOLIPIDES*

Nous reproduisons ci-dessous (*Fig. 69*) deux molécules de complexes cholestérol-phospholipides, proposés respectivement par *FINEAN* (47) et *VANDENHEUVEL* (170). Ils correspondent tous les deux à des conformations stériques des chaînes d'acides gras extrêmement favorables à l'association.

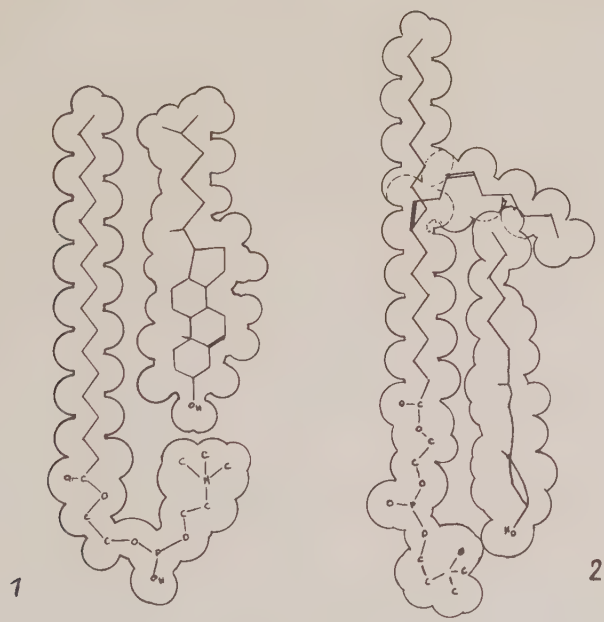


Fig. 69

Stéréomodèles de complexes cholestérol-phospholipides (selon VAN DEENEN (165))

1) *Modèle de FINEAN : complexe cholestérol↔distéaryl-lécithine.*

2) *Modèle de VANDENHEUVEL : complexe cholestérol↔stearyl-linoleyl-lécithine*

Ces modèles montrent que, dans les conditions optimales, l'énergie de cohésion cholestérol-phospholipides est très forte. Entre charges ioniques en regard et de signes opposés des phospholipides et des protéines existent des attractions de *COULOMB*, qui, même avec milieu interstitiel aqueux, sont pour une distance de 5 Å de - 3,3 *Kcal*. Le cholestérol peut être étroitement lié aux protéines par l'intermédiaire des phospholipides : nous rejoignons ainsi, par voie théorique, l'hypothèse de *TAVEAU (160)* concernant le rôle de trait-d'union des phospholipides entre cholestérol et protéines.

3/- *ASSOCIATION DU CHOLESTEROL AUX PROTEINES*

a/- *DONNEES THEORIQUES*

Les fonctions polaires C-O et O-H du cholestérol mettent en jeu avec les charges ioniques de la protéine des interactions charge-dipôle, faibles quand le milieu interstitiel est aqueux ou des liaisons hydrogènes, directes si l'approche est inférieure à 3 Å, par pont hydrique si l'orientation des molécules d'eau le permet ; dans les cas les plus favorables, l'attraction est très supérieure à l'agitation thermique.

Ces effets électrostatiques peuvent être complétés par des interactions de *LONDON* entre noyau stérolique et chaînes apolaires adjacentes des hélices protidiques. Si ces chaînes sont à liaisons localisées (parties polyméthyléniques des molécules de valine, leucine, alanine), l'énergie de cohésion résultera d'un nombre suffisant d'attractions entre liaisons apolaires.

L'association du cholestérol à une structure protéique est théoriquement possible ; les mécanismes impliqués amènent les remarques suivantes :

- La mise en jeu des forces électrostatiques nécessite la liberté stérique des fonctions polaires C-O et O-H. L'étroite approche des liaisons esters est suffisament délicate pour rendre ces interactions difficiles.

- Les forces électrostatiques sont variables en intensité selon les conditions d'association.

- Les attractions de *LONDON* dépendent des possibilités d'accolement des chaînes apolaires au noyau stérolique. Les conditions à remplir pour que les effets soient notables exigent une véritable spécificité stérique du site accepteur. Cette spécificité relève directement de la structure III de la protéine.

- Les forces électrostatiques et de cohésion, groupées sous le terme de cénapses introduit par *MACHEBOEUF (97)*, sont tributaires des remaniements de la structure III protéique ; elles peuvent même se transformer en forces répulsives par étroite approche ou recouvrement d'orbitales électroniques au cours des processus d'échange.

b/- *FAITS EXPERIMENTAUX*

WHEREAT et *STAPLE (176)* ont incorporé dans des protéines sériques, du cholestérol dispersé en solution aqueuse limpide par les tweens [*voir NEUZIL (114)*]. *AUBERTIN, JENSEN, TAYEAU (66)* obtiennent une clarification du sérum par des suspensions aqueuses cholestérol-*POEG 6000*, préparées selon la technique de *JENSEN (65)*. Ces travaux montrent que l'incorporation de cholestérol aux protéines est possible, mais à condition que la fonction hydroxyle soit libre. Le cholestérol s'intègre aux fractions globuliniques α, β, γ du sérum et même à l'albumine si ce sérum est préalablement délipidé *(67)* ; expérimentalement se confirme le fait que le site accepteur n'est pas spécifique d'une fraction protéique, mais est lié à un arrangement particulier de la structure tertiaire, qui se retrouve au niveau de différentes globulines comme de l'albumine.

La spécificité du site accepteur protéique a été directement montrée par *BADIN* et *BARILLEC (5)*. Ces auteurs observent une clarification des suspensions cholestérol *POEG 6000* par la streptolysine O, protéine de poids moléculaire *80.000 (2)* ; une oxydation de cette protéine, qui crée probablement des ponts disulfures entre hélices adjacentes *(5)*, dénature le site accepteur et supprime son affinité pour le cholestérol. Des remaniements structuraux au sein des β lipoprotéines, provoqués par l'athérosclérose, modifient leur affinité pour le cholestérol *(78)*.

BADIN et *BARILLEC (5)* ont également montré que la clarification par la streptolysine O d'une suspension aqueuse de stérol-*POEG 6000* est limitée au cholestérol et au β cholestanol ; les corticoïdes ne s'intègrent pas à la protéine.

La destruction ménagée par la trypsine des protéines préalablement délipidées, permet d'entraîner des traces de cholestérol, qui n'avaient pas été atteintes par l'extraction à l'alcool-éther *(4)*. Ce fait montre bien que l'inclusion du cholestérol à l'intérieur d'une structure protéique peut exister et être même assez profonde pour masquer la molécule à l'action des solvants.

c/- DISCUSSION

L'ensemble des faits expérimentaux que nous présentons est d'interprétation délicate. Le rôle joué par l'agent de dispersion (tween ou *POEG 6000*) est peu connu. Conformément au théorème de *VOLKENSTEIN (173)*, une chaîne de *POEG* à N liaisons présente 3^{N-1} conformations stériques possibles. Selon les travaux de *FOURCHE (49)*, l'hélice est la plus probale en solution, mais l'ensemble des chaînes affecte une répartition statistique des configurations. Une valeur quadratique moyenne $\overline{\gamma^2}$ de l'anisotropie optique *(voir NOTE)* a été calculée pour l'éthylène-glycol et le penta-éthylène glycol en solution dans le dioxanne *1-4* et expérimentalement confirmée par diffusion Rayleigh en lumière dépolarisée *(49)*. Les résultats sont donnés ci-dessous :

$\overline{\gamma^2}$	$Å^6$
Ethylène glycol	*1,46*
Penta-éthylène glycol	*11,35*

Tableau n° LIII

Moyennes quadratiques des anisotropies optiques pour l'éthylène-glycol & le penta-éthylène glycol en solution dans le dioxanne 1-4

L'inclusion du cholestérol de section transversale *38* $Å^2$ dans une hélice de *POEG* de section *21,4* $Å^2$ *(158)* serait d'ailleurs impossible. Il y a en fait accolement de cette molécule à des chaînes, dont nous ne connaissons que les probabilités de conformations ; la liaison hydrogène joue un rôle essentiel *(voir p. 144)*. La micelle stérol-*POEG* possède un encombrement stérique caractéristique du stérol intéressé ; ceci est expérimentalement confirmé par *BADIN* et *BARILLEC (5)*, puisque seuls cholestérol et β cholestanol s'associent à l'antistreptolysine O.

Y-a-t-il échange de cholestérol entre *POEG* et site protidique accepteur ou la micelle est-elle incorporée en bloc ? Nous ne sommes pas actuellement en mesure de répondre à cette question. Mais quel que soit le rôle exact joué par le *POEG*, les interactions entre groupes polaires du cholestérol et charges ioniques hydratées de la protéine,

entre noyau ou chaîne latérale apolaire et groupements homologues des hélices polypeptidiques, conservent leur importance.

NOTE :

Ramené au trièdre des polarisabilités principales O X Y Z d'une chaîne de *POEG*, le tenseur de polarisabilité est diagonalisé.

$$\vec{\vec{\alpha}} = \begin{vmatrix} \alpha_{xx} & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_{yy} & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_{zz} \end{vmatrix}$$

Nous définissons le carré de l'anisotropie optique par la relation :

$$\gamma^2 = \frac{(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2}{2}$$

C'est la valeur statistique moyenne $\overline{\gamma^2}$, qui est calculée et expérimentalement confirmée.

B/- CONCLUSION SUR LES PROPRIETES COMPLEXANTES DE LA MOLECULE DE CHOLESTEROL

Nous avons montré sur des exemples biochimiques comment interactions électrostatiques et de *LONDON* complètent leurs effets et assurent ainsi au complexe une forte cohésion. L'engagement optimum du dipôle permanent $\vec{\mu}$ (C-O) amène la molécule à présenter au partenaire son noyau orienté selon le grand axe ; ainsi le nombre d'interactions liaison-liaison mises en jeu est éventuellement maximum. La situation des fonctions polaires C-O et O-H par rapport à l'axe longitudinal de la molécule autorise un concours de circonstances extrêmement favorable aux mécanismes d'association ; il n'est pas étonnant que les travaux expérimentaux de *MORIN* *(106)* situent au premier rang le cholestérol pour ses propriétés associatives.

II - PERSPECTIVES BIOCHIMIQUES

L'étude, grâce à la mécanique quantique, des interactions électrostatiques et de *LONDON* mises en jeu par le cholestérol n'apporte pas seulement des éléments d'interprétation sur les possibilités attractives de cette molécule ; elle permet aussi de déterminer son énergie d'association avec un partenaire à liaisons localisées (cholestérol-phospholipides, cholestérol-digitonine, par exemple).

Rappelons que cette énergie résulte de trois composantes :

1°/- Interactions coulombiennes entre charges atomiques nettes. La sommation d'un très grand nombre de ces effets influence la cohésion du complexe. Le diagramme moléculaire des charges nettes pour chaque molécule est le préliminaire indispensable à cette étude.

2°/- Interactions des groupements polaires ; l'attraction ion-dipôle et la liaison hydrogène sont seules retenues.

3°/- Interactions de *LONDON* ; elles résultent de la sommation des attractions entre liaisons localisées en regard à des distances comprises entre *4* et *7* Å.

Une étude théorique de la structure des complexes du cholestérol peut être entreprise parallèlement aux recherches expérimentales à l'aide de stéréomodèles. Les différents accolements possibles des contours de *VAN DER WAALS* sont étudiés en juxtaposant parties polaires et apolaires des molécules. Grâce aux projections orthogonales d'un stéréomodèle du complexe sur trois plans perpendiculaires, atomes, barycentres électroniques de liaison sont déterminés par leurs coordonnées ; nous connaîtrons ainsi les distances entre atomes et liaisons en regard des partenaires. A partir des charges nettes et des coefficients attractifs de *LONDON* fournis par la mécanique quantique, il sera possible de calculer l'énergie globale de cohésion.

Ces estimations sont théoriques, mais elles contribuent à éclaircir les possibilités d'accolement du cholestérol avec une molécule adjacente. Le problème se pose surtout lorsque le partenaire possède plusieurs groupements polaires (noyau de la digitonine par exemple) ou lorsqu'il présente plusieurs conformations stériques possibles ; les différentes associations prévisibles seront étudiées et leurs énergies de cohésion comparées entre elles. Ces tâtonnements doivent conduire à la détermination des complexes de stabilité

maximale. Nous pensons avec *VANDENHEUVEL (171)* que cette étude théorique suggère des interprétations ou confirme des hypothèses s'appuyant sur les données de l'expérience.

III - CONCLUSION DE LA QUATRIEME PARTIE

L'analyse de quelques exemples biochimiques d'association du cholestérol montre que les forces électrostatiques et de cohésion mises en jeu peuvent s'exercer en complète harmonie, l'énergie de cohésion du complexe devenant ainsi supérieure au minimum requis : - *6* à - *9 Kcal/mole*. L'attraction entre noyau stérolique et chaîne paraffinique à extrémité ionique est d'autant plus forte que l'accolement des groupes polaires en regard d'une part, de la chaîne et du noyau apolaire d'autre part est plus étroit.

Dans les associations du cholestérol aux phospholipides, les interactions charges-dipôles assurent une énergie attractive qui peut se situer aux environs de - *4 Kcal*. L'accolement des chaînes d'acides gras au noyau stérolique complète les effets électrostatiques ; il est étroit avec des chaînes saturées, dépend de la conformation stérique cis-trans avec des chaînes non saturées, est très faible sinon impossible avec des chaînes portant des substituants comme les radicaux méthyles.

L'expérimentation montre que le cholestérol s'intègre aux fractions globuliniques α, β, γ et même à l'albumine du sérum délipidé ; les interactions charge-dipôle, les liaisons hydrogènes directes ou par pont hydrique assurent une attraction électrostatique qui atteint, dans certains cas, - *3* à - *6 Kcal* ; le noyau stérolique se loge à l'intérieur d'un site accepteur spécifique de la structure III ; l'énergie de cohésion vient de l'additivité d'effets attractifs entre liaisons localisées du noyau et liaisons localisées en regard des chaînes apolaires, qui appartiennent aux hélices.

Les perspectives biochimiques, introduites par la mécanique quantique, concernent essentiellement le calcul des énergies d'association du cholestérol.

L'étude des différents stéréomodèles possibles d'un complexe, la recherche de ceux qui correspondent aux énergies de cohésion maximales, fournissent des renseignements qui permettent de mieux comprendre et de mieux exploiter les données expérimentales.

CONCLUSIONS GENERALES

Notre travail met en évidence les mécanismes d'association de la molécule de cholestérol ; il est divisé en quatre parties :

PREMIERE PARTIE

Elle est consacrée à l'exposé des données acquises sur la structure du cholestérol et à la définition des sites actifs.

CHAPITRE I

Caractérisation et projection plane de la formule développée conduisent au stéréomodèle de *VANDENHEUVEL* qui apporte des renseignements essentiels sur la mobilité de l'hydroxyle O-H, la rigidité structurale du noyau cyclopentanophénanthrénique, les diverses conformations possibles de la chaîne latérale à partir du carbone 22, la localisation stérique de chaque liaison.

CHAPITRE II

Nous définissons les critères d'activité d'une liaison à orbitale localisée. Site électrostatique si elle est polaire, cette liaison met dans tous les cas en jeu des interactions de *LONDON* avec des sites homologues en regard.

Les atomes de la molécule peuvent également constituer des centres actifs : centres électrostatiques si les charges nettes sont suffisantes ; centres répulsifs pour les atomes périphériques d'hydrogène.

DEUXIEME PARTIE

Elle étudie quantitativement les grandeurs électrostatiques du cholestérol et analyse leur importance biochimique.

SECTION I

Détermination des grandeurs électrostatiques du cholestérol.

CHAPITRE I

Il montre par quel cumul d'approximations il est possible d'accéder à des expressions effectivement calculables des polarités de liaisons et des charges nettes atomiques ; approximation hydrogénoïde, qui conduit aux orbitales atomiques ; approximation des LCAO qui mène à l'orbitale de liaison ; approximation variationnelle qui permet d'exprimer la polarité de liaison en fonction des intégrales de *COULOMB* et de résonance ; approximations de *DEL RE*, qui traduisent l'influence inductive reçue par un atome au sein de la molécule de la part de son environnement. Les charges nettes atomiques découlent directement des polarités de liaison.

CHAPITRE II

Polarités de liaison et charges atomiques nettes ont été calculées pour le cholestérol, deux autres stérols : 5-6 α époxycholestérol, 7 déhydrocholestérol et leur chaîne latérale commune, l'isooctane. L'étude comparative montre comment la méthode de calcul rend compte des perturbations de grandeurs électrostatiques, qui sont liées à des différences localisées de structure. Les variations de polarité s'amortissent à très courte distance de la zone de structure variable. Les liaisons C-O, O-H sont seules polaires ; cette polarité ne varie pas entre les trois stérols. Noyau et chaîne latérale peuvent, en première approximation, être considérés comme apolaires.

CHAPITRE III

Moments primaires de liaison et dipôle global sont calculés. Le dipôle global théorique (2,3 D) est supérieur à la valeur expérimentale (2 D). Parmi les causes de

divergence, notons la mobilité de l'hydroxyle, les diverses conformations possibles de l'extrémité de la chaîne latérale, les auto-associations en solution qui perturbent les mesures; du côté théorique le résultat est lié à la validité des paramètres de *DEL RE.* qui n'ont été testés que sur de petites molécules à configurations bien définies. L'écart observé est faible ; la valeur théorique est en accord acceptable avec l'expérience ; elle confirme la répartition stérique des charges nettes représentées par le modèle de *VANDENHEUVEL* ainsi que la méthode choisie pour calculer ces charges.

SECTION II

L'importance biochimique des sites électrostatiques C-O et O-H du cholestérol est analysée ici par une enquête systématique de toutes les modalités d'interaction. Seules méritent d'être retenues les interactions charge-dipôle et la liaison hydrogène, qui peuvent mettre en jeu des énergies très supérieures à l'énergie d'agitation thermique dans les conditions biologiques (37°C).

Les molécules d'eau interstitielles diminuent de vingt fois environ les attractions charge-dipôle. Mais si leur agencement permet l'établissement d'un pont hydrique, la liaison hydrogène solidarise fortement les partenaires.

Les charges atomiques nettes sont faibles, mais leurs très nombreuses interactions, en milieu interstitiel vide avec les charges de longues chaînes phospholipidiques adjacentes par exemple, apportent une contribution attractive ou répulsive non négligeable.

Dans les types d'association qui nous intéressent, la distribution des charges est irréductible au dipôle global.

TROISIEME PARTIE

La seconde partie montre que le cholestérol est un lipide amphiphile ; lorsqu'une autre molécule amphiphile est adjacente, le complexe le plus stable correspond à la juxtaposition des groupes polaires et des groupes apolaires.

SECTION I

Nous avons étudié comment s'effectuent les interactions de *LONDON* ou les répulsions entre noyau, chaîne latérale stéroliques et partie apolaire à liaisons également localisées d'une molécule adjacente. Un couple de liaisons en regard est choisi comme unité d'action.

CHAPITRE I

A l'aide de la méthode variationnelle, nous calculons l'énergie de *LONDON* entre liaisons localisées C-C, C=C et C-H en fonction des moyennes quadratiques des déplacements électroniques de chaque site. Les liaisons σ peuvent, en première approximation être considérées comme isotropes vis-à-vis de ces déplacements et nous introduisons dans le calcul des attractions les polarisabilités moyennes ; les résultats obtenus sont en meilleur accord avec les données thermodynamiques sur l'énergie de cohésion des cristaux de paraffine. Pour les interactions $\sigma \leftrightarrow \sigma$, π et $\sigma \leftrightarrow \sigma$, π, nous nous contenterons de la formule variationnelle qui tient compte de l'orientation des orbitales partenaires σ et π.

L'additivité des effets permet de calculer les interactions entre groupements apolaires.

Deux caractères des forces de *LONDON* sont essentiels : leur diminution, lorsque la distance croît, est très sensible ; l'interposition de sites apolaires entre deux liaisons ne diminue que très peu leur attraction mutuelle.

CHAPITRE II

Entre liaisons localisées du cholestérol et d'une molécule adjacente, des répulsions se développent à très courte distance ; répulsions d'approche par prédominance des interactions entre noyaux, répulsion de recouvrement par exclusion de *PAULI*. L'additivité des effets répulsifs leur confère une grande importance biologique.

SECTION II

Nous montrons, sur un exemple d'attractions de *LONDON* entre cycles du noyau stérolique et sites apolaires en regard, que la structure du cyclopentanophénanthrène, par sa rigidité, par le grand nombre de liaisons localisées

qu'elle présente et la diversité de leurs orientations, est très favorable à l'association. L'intensité des forces de cohésion est extrêmement variable ; le cholestérol peut être faiblement inclus dans les lipoprotéines du sérum (puisque disponible pour les réactions d'échange avec les pools métaboliques tissulaires) ou assurer pour une bonne part la cohésion et la résistance mécanique d'une structure membranaire.

Les forces de répulsion décollent beaucoup plus facilement d'un substrat le cholestérol que son ester ; la souplesse des échanges du cholestérol libre est confirmée expérimentalement.

QUATRIEME PARTIE

L'analyse des complexes cholestérol-chaîne à extrémité polaire, cholestérol-phospholipides indique comment forces électrostatiques et forces de *LONDON* s'exercent en complète harmonie fonctionnelle.

L'énergie de cohésion du cholestérol aux phospholipides peut être très forte. Le problème de l'association de cette molécule aux protéines est plus complexe. L'importance théorique des liaisons polaires C-O et O-H, qui doivent être libres, est confirmée expérimentalement, de même que la spécificité du site accepteur, spécificité liée à une particularité de la structure III et non à une fraction protidique donnée.

Les perspectives biochimiques, introduites par les apports de la mécanique quantique, concernent la possibilité d'étudier un complexe du cholestérol par voie purement théorique ; ces données permettront d'interpréter et de compléter les acquisitions expérimentales.

APPENDICE

Calcul de l'intégrale : $\int X_\phi \hat{H} X_\phi \, d\tau$

Dans l'approximation hydrogénoïde, l'Hamiltonien d'une liaison localisée A-B à n électrons de valence est :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{i=n} \hat{H}_i \quad ,$$

H_i étant l'hamiltonien relatif à l'électron de numéro i.

La fonction d'onde de la liaison sera donnée par le déterminant de *SLATER* :

$$\phi_{A-B} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \left\| \phi_1 \right\|$$

En explicitant $\hat{H}_i$, il vient :

$$\hat{H}_i = - \frac{\hbar^2}{2m_o} \hat{\Delta}_i + V_i$$

$\hat{\Delta}_i$ = Laplacien relatif à l'électron i

V_i = potentiel de l'électron i soumis au champ des noyaux.

Appelons x_i une coordonnée d'espace relative à l'électron i et appliquons à ϕ_i le commutateur :

$$\hat{C} = \hat{H}_i x_i - x_i \hat{H}_i$$

$$\hat{C}\,\phi_i = -\frac{\hbar^2}{2m_o}\left(\hat{\Delta}_i x_i - x_i\hat{\Delta}_i\right)\phi_i = -\frac{\hbar^2}{m_o}\,\frac{\delta}{\delta x_i}\,\phi_i$$

D'où l'identité opérationnelle :

$$\hat{H}_i x_i - x_i\hat{H}_i = -\frac{\hbar^2}{m_o}\,\frac{\delta}{\delta x_i} \qquad (I)$$

En introduisant la coordonnée $X = \sum_i x_i$

et l'hamiltonien global $\hat{H}$, (I) donne :

$$\hat{H}\,X - X\,\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{m_o}\sum_i\,\frac{\delta}{\delta x_i} \qquad (II)$$

Multiplions (II) à gauche par $X\phi$, à droite par ϕ et intégrons sur l'ensemble des coordonnées d'espace et de spin ; il vient après réduction des termes du déterminant de SLATER au 2° membre :

$$\int X\phi\hat{H}X\phi\,d\tau - \int X^2\phi\hat{H}\phi\,d\tau = -\frac{\hbar^2}{m_o}\sum_i\int x_i\phi_i\,\frac{\delta}{\delta x_i}\,\phi_i\,d\tau_i \qquad (III)$$

Sachant que $\hat{H}\phi = W\phi$ (W énergie de liaison), la 2° intégrale du premier membre est égale à $W\,\overline{X^2}$.

Au deuxième membre de III, nous avons en intégrant par parties :

$$\int x_i\phi_i\,\frac{\delta}{\delta x_i}\,\phi_i\,d\tau_i = \frac{1}{2}\int x_i\,\frac{\delta\phi_i^2}{\delta x_i}\,d\tau_i = -\frac{1}{2}\int\phi_i^2 d\tau_i + \frac{1}{2}\int x_i\phi_i^2 d\tau_i$$

la fonction ϕ_i étant normée et $\int x_i\phi_i^2\,d\tau_i$ étant nulle parce que impaire si l'origine des x est au barycentre électronique, l'intégrale du deuxième membre de III vaut $-\frac{1}{2}$.

La relation III donne alors :

$$\int X\phi\hat{H}X\phi\,d\tau = W\,\overline{X^2} + n\,\frac{\hbar^2}{2m_o}$$

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALLEN (P.W.) ET SUTTON (L.E.)

TABLES OF INTERACTOMIC DISTANCES AND MOLECULAR CONFIGURATIONS.
ACTA CRYST. ; 1950 ; 3 ; 46-72.-

2 - ALOUF (J.)

PURIFICATION ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA STREPTOLYSINE O.
THÈSE DOCT. SCI., PARIS, 1967.-

3 - AMDUR (I.), LONGMIRE (M.S.) ET MASON (E.A.)

SCATTERING OF HIGH VELOCITY NEUTRAL PARTICLES XII - He - CH_4 ; He - CF_4 ; CH_4 - CH_4 AND CH_4 - CH_4 INTERACTIONS.
J. CHEM. PHYS. ; 1961 ; 35 ; 895-898.-

4 - AUBERTIN (J.)

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DU POUVOIR CLARIFIANT DU SÉRUM SANGUIN.
COMPORTEMENT DES PROTÉÏNES SÉRIQUES VIS-À-VIS D'UNE SUSPENSION DU CHOLESTÉROL.
THÈSE DOCT. SCI., BORDEAUX, 1961.--

5 - BADIN (J.) ET BARILLEC (A.)

EFFETS DES LIPIDES DE LA β LIPOPROTÉINE HUMAINE NORMALE SUR LE POUVOIR HÉMOLYTIQUE DE LA STREPTOLYSINE O ET DE LA DIGITONINE.
ANN. BIOL. CHIM. ; 1968 ; 26, 1-2 ; 213-229.-

6 - BARRIOL (J.)

LES MOMENTS DIPOLAIRES.
1 VOL. 186 P. ; GAUTHIER-VILLARS ÉDIT. ; PARIS ; 1957.-

7 - BARRIOL (J.)

ELÉMENTS DE MÉCANIQUE QUANTIQUE.
1 VOL. 396 P. ; MASSON ET C° ÉDIT. ; PARIS ; 1966 ; P. 151-179.-

8 - BARRIOL (J.)

LOC. CIT. IN (7) ; P. 295.-

9 - BARRIOL (J.)

LOC. CIT. IN (7) ; P. 297-298.-

10 - BARRIOL (J.)

LOC. CIT. IN (7) ; P. 301-302.-

11 - BERLIN (T.)

Binding Regions in diatomic Molecules.
J. Chem. Phys. ; 1951 ; 19 ; 208-213.-

12 - BERNAL (J.D.)

Carbon Skeleton of the Sterols.
Chem. and Ind. ; 1932 ; 51 ; 466.-

13 - BERNAL (J.D.) et FOWLER (R.M.)

A Theory of Water and Ionic Solutions, with particular Reference to Hydrogen and Hydroxyl Ions.
J. Chem. Phys. ; 1933 ; 1 ; 515-548.-

14 - BERTHELOT (M.)

Sur plusieurs alcools nouveaux.
Ann. Chim. et Phys. ; 1859 ; 3e série, 56 ; 51-98.-

15 - BILLMEYER (F.W.)

Lattice Energie of crystalline polyethylene.
J. Appl. Phys. ; 1957 ; 28 ; 1114-1118.-

16 - BOLTON (H.C.)

The Theoretical Values of the Polarizabilities of Carbon-Carbon Bonds.
Trans. Faraday Soc. ; 1954 ; 50 ; 1261-1264.-

17 - BORN (M.) et OPPENHEIMER (R.)

Quantum Theory of the Molecules.
Ann. Physik. ; 1927 ; 84 ; 457-484.-

18 - BRATOZ (S.)

Interactions moléculaires ; leur classification générale ; forces d'exclusion de Pauli ; forces par liaison hydrogène. in "Fondements théoriques des recherches sur les actions moléculaires".
1 vol., 336 p. ; Editions du Centre National de la Recherche Scientifique ; Paris, 1966 ; p. 38-54.-

19 - BRATOZ (S.)

Electronic Theories of Hydrogen Bonding.
in "Advances in Quantum Chemistry".
Löwdin (P.O.) édit.-
vol. III - 1967 ; 392 p. ; Academic Press, New-York, London ; p. 209-237.-

20 - BRUHAT (G.)

Electricité.
1 vol., 911 p. ; Masson et Cie édit. ; 1967 ; p. 37-39.-

21 - BRUHAT (G.)

Loc. cit. in (20), p. 55.-

22 - BUNN (C.W.)

Crystal structure of long Chain normal Paraffin Hydrocarbons.
Trans. Faraday Soc. ; 1939 ; 35 ; 482-491.-

23 - CHANTRY (G.W.) et PLANE (R.A.)

Bond Polarizability Components.
J. Chem. Phys. ; 1960 ; 33 ; 634.-

24 - CHEVALLIER (F.) et PHILIPPOT (J.)

Destinée du cholestérol des chylomicrons chez le rat.
II Mouvements du cholestérol -4-^{14}C des chylomicrons introduits in vitro dans le sérum.
Bull. Soc. Chim. biol. ; 1962 ; 44 ; 809-822.-

25 - CHEVALLIER (F.) et MATHE (D.)

Destinée du cholestérol chez le rat.
III Mouvements de cholestérol -4-^{14}C entre les chylomicrons et la lymphe ou le sérum in vivo.
Bull. Soc. Chim. biol. ; 1964 ; 46 ; 509-527.-

26 - CHEVREUL (M.E.)

Recherches chimiques sur plusieurs corps gras et particulièrement sur les combinaisons avec les alcalis. Cinquième mémoire. Des corps qu'on a appelés adipocires, c'est-à-dire de la substance cristallisée des calculs biliaires humains, du spermacite et de la substance grasse des cadavres.
Ann. Chim. ; 1815 ; 95 ; 5-50.-

27 - CHEVREUL (M.E.)

Recherches chimiques sur plusieurs corps gras et particulièrement sur les combinaisons avec les alcalis. Sixième mémoire. Examen des graisses d'homme, de mouton, de boeuf, de jaguar et d'oie.
Ann. Chim. et Phys. ; 1816 ; 2 ; 339-372.-

28 - CHEVREUL (M.E.)

Note sur la présence de la cholestérine dans la bile de l'homme.
Mémoire Muséum Hist. Nat. Paris ; 1824 ; 2 ; 293-240.-

29 - CIBA

Vorschläge sur Nomenklatur der Steroïde.
Helv. Chim. Acta ; 1951 ; 34 ; 1680.-

30 - COUERBE (J.P.)

De la cholestérine.
Ann. Chim. et Phys. ; 1834 ; 56 ; 160-193.-

31 - COULSON (C.A.)

in " Hydrogen Bonding ".
Hadzi (D.) et Thompson (H.W.) édits.
1 vol., 571 p. ; Pergamon Press, New-York, London, 1959 ; p. 339-360.-

32 - COULSON (C.A.)

Forces betwen non bonded Atoms
Industrie chimique Belge ; 1963 ; 28 ; 149-160.-

33 - DANIELLI (J.F.)

On the Thickness of Lipid Membranes.
J. Theoret. Biol. ; 1966 ; 12 ; 439-441.-

34 - DANIELLI (J.F.)

Phospholipid Membrane are necessarily bimolecular.
In " Molecular Associations in Biology "
Pullman (B.) édit.
1 vol., 571 p. ; Academic Press, New-York, London, 1968 ; p. 529-537.-

35 - DEL RE (G.)

A simple M.O. - L.C.A.O. Method for the Calculation of Charge Distributions in saturated organic Molecules.
J. Chem. Soc. ; 1958 ; 4031-4040.-

36 - DEL RE (G.)

Theoretical Procedures for the Study of biochemical. Systèmes
In " Electronic Aspects of Biochemistry "
Pullman (B.) édit.
1 vol., 582 p. ; Academic Press, New-York, London, 1964 ; p. 221-235.-

37 - DEL RE (G.), PULLMAN (B.) et YONEZAWA (T.)

Electronic Structure of the α -Amino-Acids of Proteins I-Charge Distributions and Proton Chemical Schifts.
Biochem. Biophys. Acta ; 1963 ; 75 ; 153-182.-

38 - DENBIGH (K.G.)

Polarizabilities of Bonds -I-
Trans. Faraday Soc. ; 1940 ; 36 ; 936-948.-

39 - DENNISON (D.M.)

The infra-red Spectra of polyactomic Molecules -II-
Rev. Mod. Phys. ; 1940 ; 12 ; 175-214.-

40 - DERVICHIAN (D.G.)

Aspect structural des associations lipoprotéiques.
Diss. Faraday Soc. ; 1949 ; 6 ; 7-15.-

41 - DERVICHIAN (D.G.)

Sur la nature des liaisons possibles entre les lipides et les protéïnes du sérum.
III rd. International Conference on biochemical Problems of Lipids
- 26 th to 28 th July 1956 -
" The Blood Lipids and the clearing Factor "
Paleis der Academien, Brussel.

42 - DIELS (O.) et ABDERHALDEN (E.)

Zur Kenntnis des Cholesterins.
Ber. ; 1904 ; 37 ; 3092-3102.-

43 - DOBRINER (K.), KATZENELLENBOGEN (F.R.) et JONES (R.N.)

Infra red Absorption Spectra of Steroïbs.
1 vol., 645 p. ; Interscience Publishers, New-York, 1953.-

44 - ECKART (C.)

The Theory and Calculation of Screening Constants.
Phys. Rev. ; 1930 ; 36 ; 878-892.-

45 - EKWALL (P.), EKHOLM (R.) et NORMAN (A.),

Surface Balance Studies of Bile Acid Monolayers.
I- Cholanic and glycocholanic Acid Monolayers.
Acta Chem. Scand. ; 1957 ; 11 ; 693-702.-

46 - FEYNMAN (R.P.)

Forces in Molecules.
Phys. Rev. ; 1939 ; 56 ; 340-343.-

47 - FINEAN (J.B.)

Phospholipid-Cholesterol Complex in the Structure of Myelin.
Experiencia ; 1953 ; 9 ; 16-17.-

48 - FLEURY (P.) et MATHIEU (J.P.)

Lumière.
1 vol., 525 p. ; Eyrolles édit., Paris, 1961 ; p. 210-211.-

49 - FOURCHE (G.)

Etude des conformations d'éthers-oxydes et de poly-oxyéthylènes par diffusion Rayleigh dépolarisée.
J. Chim. Phys. - Sous presse -

50 - GILBERT (J.)

Chimie Physique.
Tome I. Atomistique et liaison chimique.
1 vol., 385 p. ; Masson et Cie édit., Paris, 1963 ; p. 42-45.-

51 - GILBERT (J.)

Loc. cit. in (50), p. 141-181.-

52 - GILBERT (J.)

Loc. cit. in (50), p. 169.-

53 - GILBERT (J.)

Loc. cit. in (50), p. 347-348.-

54 - GOBLEY (M.)

Recherches chimiques sur le jaune d'oeuf.
J. Pharm. Chim. ; 1846 ; 3e série, 9 ; 1-19.-

55 - GODDARD (E.D.) et SCHULMAN (J.H.)

Molecular Interaction in Monolayers.
-I- Complex Formation
J. Colloïd Sci. ; 1953 ; 8 ; 308-309.-

-II-Steric Effects in the non polar Portion of the Molecules
Ibidem ; 1953 ; 8 ; 329-340.-

56 - GORDY (W.), SMITH (W.V.) et TRAMBARULO (R.F.)

Microwave Spectroscopy.
1 vol., 446 p. ; John Wiley & Sons édit., New-York, 1953.-

57 - HAGERMAN (J.S.) et GOULD (R.G.)

The in Vitro Interchange of Cholesterol between Plasma and Red Cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. ; 1951 ; 78 ; 329-332.-

58 - HASSE (M.R.)

Polarizability of the Helium Atom and the Lithium Ion.
Proc. Camb. Phil. Soc. ; 1930 ; 26 ; 542-555.-

59 - HELLMANN (H.)

Einführung in die Quantenchemie.
1 vol., 350 p. ; Deuticke et Cº édit., Leipzig, 1937 ; p. 285.-

60 - HIRSCHFELDER (J.O.)

Intermolecular Forces.
In " Molecular Biophysics "
Pullman (B.) and Weissbluth (M.) édits.
1 vol., 452 p., Academic Press, New-York, London, 1965 ; p. 328.-

61 - HÜCKEL (E.)

Quantum Theory of double Linkings.
Zeits f. Physik. ; 1930 ; 60 ; 423-456.-

62 - HÜCKEL (E.)

Quantum theorical Treatment of the Benzene Problem.
-I - The Electron Configuration of Benzene and related Compounds.
Zeits. f. Physik., 1931 ; 70 ; 204-286.-

63 - HÜCKEL (E.)

Quantum Theory Treatment of the Benzene Problem.
-II- Quantum Théory of induced Polarity
Zeits. f. Physik., 1931 ; 72 ; 310-337.-

64 - HURLEY (A.C.)

The electrostatic Calculation of molecular Energies.
-I - Methods of calculating molecular Energies.
Proc. Roy. Soc. ; 1954 ; A 226 ; 170-178.-

-II - Approximate Wave Functions and the électrostatic Method.
Ibidem ; 1954 ; A 226 ; 179-192.-

-III- The binding Energie of saturated Molecules.
Ibidem ; 1954 ; A 226 ; 193-205.-

65 - JENSEN (R.) et AUBERTIN (J.)

Dispersion aqueuse du cholestérol par le poly-oxy-éthylène-glycols.
Bull. Soc. Chim. biol. ; 1961 ; 43 ; 1383-1390.-

66 - JENSEN (R.), AUBERTIN (J.) et TAYEAU (F.)

Clarification diune suspension de cholestérol par le sérum.
-I- Etude expérimentale.
Bull. Soc. Chim. biol. ; 1965 ; 47 ; 69-80.-

67 - JENSEN (R.), AUBERTIN (J.) ET TAYEAU (F.)

Clarification d'une suspension du cholestérol par le sérum sanguin.
-II- Comportement du cholestérol fixé aux protéines.
Bull. Soc. Chim. biol. ; 1965 ; 47 ; 81-92.-

68 - JULG (A.)

Chimie Théorique.
1 vol., 386 p. ; Dunod édit., Paris, 1964 ; p. 51.-

69 - JULG (A.)

Loc. cit. in (68), p. 64.-

70 - JULG (A.)

Loc. cit. in (68), p. 136-137.-

71 - JULG (A.)

Loc. cit. in (68), p. 196-198.-

72 - JULG (A.)

Loc. cit. in (68), p. 204.-

73 - JULG (A.)

Loc. cit. in (68), p. 206-221.-

74 - JULG (A.) ET JULG (O.)

Exercices de Chimie quantique.
1 vol., 129 p. ; Dunod édit. Paris, 1967 ; p. 51.-

75 - KAHLKE (W.)

Heredopathia Atactica Polyneuritiformis (Refsums Disease).
In " Lipids and Lipidoses "
Schettler (G.) édit.
1 vol., 622 p. ; Springer Verlag, Berlin, New-York, 1967 ; p. 352-381.-

76 - KAVANAU (J.L.)

Structure and Function in biological Membranes.
Vol. I, 321 p. ; Holden-Day édit., San Francisco, 1965, p. 112.-

77 - KAVANAU (J.L.)

Loc. cit. in (78), p. 120.-

78 - KAYAHAN (S.)

Cholesterol burding Capacity of Serum Globulins in normal and atherosclerotic Subjects.
Lancet. ; 1960 ; 1 ; 255-256.-

79 - KEMP (J.D.) et PITZER (K.S.)

The Entropy of Ethane and the third Law of Thermodynamics. Hindered Rotation of Methyl-Groups.
J. Amer. Chem. Soc. ; 1937 ; 59 ; 276-279.-

80 - KITAIGORODSKII (A.I.)

Packing of Chain lenticular shaped Molecules. -II- Layers of paraffin Molecules.
Kristallografiya and Soviet Phys. Cyst. ; 1957 ; 2 ; 646-652.-

81 - KLOTZ (I.M.)

Water.
in " Horizons in Biochemistry "
Pullman (B.) et Kasha (M.) édits.
1 vol., 604 p. ; Academic Press, New-York, London, 1962 ; p. 523-551.-

82 - KOTANI (M.), AMEMIYA (A.), ISHIGURO (E.) et KIMURA (T.)

Table of Molecular Integrals.
Maruzen Company édit., Tokyo, 1955.-

83 - KUMLER (W.D.)

Dipole Moments of Steroïbs -III-.
J. Amer. Chem. Soc. ; 1945 ; 67 ; 1901-1906.-

84 - LANDAU (L.) et LIFCHITZ (E.)

Mécanique quantique.
1 Vol., 719 p. ; Mir édit., Moscou, 1967 ; p. 15-24.-

85 - LANDAU (L.) et LIFCHITZ (E.)

Physique statistique.
1 vol., 583 p. ; Mir édit., Moscou, 1967 ; p. 133-138.-

86 - LANDOLT-BORNSTEIN

Tabellen.
Citées par DEL RE (G.) ; loc. cit. in (35).-

87 - LECANU (L.R.)

Etudes chimiques sur le sang humain.
Ann. Chim. et Phys. ; 1838 ; 67 ; 54-70.-

88 - LENNARD-JONES (J.E.)

The electronic Structures of some diatomic Molecules.
Trans. Faraday Soc. ; 1929 ; 25 ; 668-686.-

89 - LENNARD-JONES (J.E.)

The electronic Structure of some Polyenes and aromatic Molecules - I - The Nature of the Links by the Method of molecular Orbitals.
Proc. Roy. Soc. ; 1937 ; A-158 ; 280-296.-

90 - LONDON (F.)

Zur theorie und Systematik der Molecularkräfte.
Zeits. f. Physik. ; 1930 ; 63 ; 245-279.-

91 - LONDON (F.)

Über einige Eigenschaften und Anwendungen der Molekularkräfte.
Zeits. Phys. Chem. ; 1930 ; Abt. B 11 ; 222-251.-

92 - LONGUET-HIGGINS (H.C.)

The electronic States of composite Systems.
Proc. Roy. Soc. ; 1956 ; A-235 ; 537-543.-

93 - LONGUET-HIGGINS (H.C.)

General Survey of intermolecular Forces.
J. Chim. Phys. ; 1964 ; 61 ; 13-19.-

94 - LONGUET-HIGGINS (H.C.) et SALEM (L.)

The Forces between polyatomic Molecules.
-I- Long Range Forces.
Proc. Roy. Soc. ; 1961 ; A-259 ; 433-441.-

95 - MACHEBOEUF (M.)

Recherches sur les stérols, les lipides et les protéides du sérum et du plasma sanguin.
Thèse Doct. Sc., Paris, 1928.-

96 - MACHEBOEUF (M.)

Etat des lipides dans la matière vivante. Les cénapses et leur importance biologique.
1 vol., 78 p. ; Hermann édit., Paris, 1937.-

97 - MACHEBOEUF (M.)

Les cénapses lipido-protidiques.
Exp. Ann. Bioch. Med. ; 1945 ; 5 ; 71-104.-

98 - MACHEBOEUF (M.) ET SANDOR (G.)

EXTRACTION DES LIPIDES DU SÉRUM SANGUIN PAR L'ÉTHER EN PRÉSENCE D'ALCOOL.
C.R. ACAD. SC. ; 1932 ; 194 ; 1102-1104.-

99 - MACHEBOEUF (M.) ET TAYEAU (F.)

SUR L'ÉTAT DES LIPIDES ET DU CHOLESTÉROL DANS LE SÉRUM SANGUIN.
DESTRUCTION DE CERTAINES CÉNAPSES LIPIDO-PROTÉIDIQUES ET LIBÉRATION DE LEURS SUBSTANCES LIPOÏDIQUES PAR UN SAVON.
C.R. ACAD. SC. ; 1938 ; 206 ; 860-862.-

100 - MACHEBOEUF (M.) ET TAYEAU (F.)

NOUVELLES RECHERCHES SUR LA NATURE ET LA STABILITÉ DES LIAISONS UNISSANT LES LIPIDES AUX PROTÉÏDES DANS LE SÉRUM SANGUIN.
LIBÉRATION DES LIPIDES DE CERTAINES CÉNAPSES LIPIDO-PROTÉÏDIQUES PAR DIVERS SAVONS.
BULL. SOC. CHIM. BIOL. ; 1941 ; 23 ; 31-48.-

101 - MALONE (J.G.)

THE ELECTRIC MOMENT AS A MEASURE OF THE IONIC NATURE OF COVALENT BONDS.
J. CHEM. PHYS. ; 1933 ; 1 ; 197-199.-

102 - MATALON (R.)

MONOLAYER PENETRATION.
J. COLLOÏD. SCI. ; 1953 ; 8 ; 53-63.-

103 - MOORE (W.J.)

CHIMIE PHYSIQUE.
1 VOL., 1021 P. ; DUNOD, PARIS, 1965, P. 666-674.-

104 - MOORE (W.J.)

LOC. CIT. IN (103), P. 669.-

105 - MOORE (W.J.)

LOC. CIT. IN (103), P. 884-885.-

106 - MORIN (G.)

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DE CERTAINS STÉROLS.
THÈSE DOCT. PHARM., BORDEAUX, 1967.-

107 - MÜLLER (A.)

Van der Waals Potential and the Lattice Energy of a n-CH_2 Chain Molecule in a Paraffin Crystal.

Proc. Roy. Soc. ; 1936 ; A-154 ; 624-639.-

108 - MÜLLER (A.)

Further Investigations of solid Paraffins (Repulsion Potential and Compressibility).

Proc. Roy. Soc. ; 1941 ; A-178 ; 227-241.-

109 - MULLIKEN (R.S.)

Electronic Structures of polyatomic Molecules and Valence.

Phys. Rev. ; 1932 ; 40 ; 55-62.-

110 - MULLIKEN (R.S.)

Electronic Structure of polyatomic Molecules and Valence.

III - Quantum Theory of the double Bond.

Phys. Rev. ; 1932 ; 41 ; 751-758.-

111 - MULLIKEN (R.S.)

Electronic Structures of polyatomic Molecules and Valence.

V - Molécules RX_N.:

J. Chem. Phys. ; 1933 ; 1 ; 492-503.-

112 - MULLIKEN (R.S.)

The Theory of Molecular Orbitals.

J. Chim. Phys. ; 1949 ; 46 ; 497-542.-

113 - MULLIKEN (R.S.) et RICKE (C.A.)

Improved Computations on Conjugation and Hyperconjugation.

J. Amer. Chem. Soc. ; 1941 ; 63 ; 1770-1771.-

114 - NEUZIL (E.)

Contribution expérimentale à l'étude des propriétés physico-chimiques et biologiques des substances superficiellement actives non ionisées.

Thèse Doct. Sc., Bordeaux, 1952.-

115 - PACAULT (A.)

Eléments de Thermodynamique statistique.

1 vol., 358 p. ; Masson et Cie édit., Paris, 1963 ; p. 118-120.-

116 - PANNETIER (G.)

Chimie Générale.
Atomistique - Liaisons chimiques.
1 vol., 509 p. , Masson et Cie édit. Paris, 1962 ;
p. 207-238.-

117 - PAULING (L.)

The shared Electron chemical Linking.
Proc. Nat. Acad. Sci., U.S. ; 1928 ; 14 ; 359-262.-

118 - PAULING (L.)

The Nature of the chemical Bond. Application of Results obtained from the quantum Mechanics and from a Theory of paramagnetic Susceptibility to the Structure of Molecules.
J. Amer. Chem. Soc. ; 1931 ; 53 ; 1367-1400.-

119 - PAULING (L.)

La nature de la liaison chimique et la structure des molécules et des cristaux.
1 vol., 432 p. ; Presses universitaires de France édit.,
Paris, 1949 ; p. 59-77.-

120 - PAULING (L.)

Loc. cit. in (119), p. 162-196.-

121 - PAULING (L.)

Loc. cit. in (119), p. 192.-

122 - PAULING (L.)

Loc. cit. in (119), p. 284-333.-

123 - PAULING (L.) et BROCKWAY (L.O.)

Carbon - Carbon Bond Distances. The Electron Diffraction. Investigation of Ethane, Propane, Isobutane, Neopentane, Cyclopropane, Cyclopentane, Cyclohexane, Allene, Ethylène, Isobutene, Tetramethylethylene, Mesitylene and Hexamethylbenzene Revised Values of covalent Radii.
J. Amer. Chem. Soc. ; 1937 ; 59 ; 1223-1236.-

124 - POLONOVSKI (J.)

Rôle des protéïnes plasmatiques dans le transport des lipides.
Ann. Biol. Clin. ; 1967 ; 25, 3-4 ; 329-343.-

125 - PULLMAN (B.) ET PULLMAN (A.)

Les théories électroniques de la Chimie Organique.
1 vol., 665 p. ; Masson et Cie édit., Paris, 1952 ; p. 43.-

126 - PULLMAN (B.) ET PULLMAN (A.)

Loc. cit. in (125), p. 76.-

127 - PULLMAN (B.) ET PULLMAN (A.)

Loc. cit. in (125), p. 80.-

128 - PULLMAN (B.) ET PULLMAN (A.)

Loc. cit. in (125), p. 82.-

129 - PULLMAN (B.) ET PULLMAN (A.)

Loc. cit. in (125), p. 114.-

130 - PULLMAN (B.) ET PULLMAN (A.)

Loc. cit. in (125), p. 200.-

131 - PULLMAN (B.)

Aspects of the Electronic Structure of the Nucleic Acids and their Constituants.
in " Molecular Biophysics"
Pullman (B.) et Weissbluth (M.) édits.
1 vol., 453 p. ; Academic Press, New-York, London, 1965 ; p. 135-136.-

132 - PULLMAN (B.)

Associations moléculaires en biologie : théorie et expérience. Propos d'introduction.
in " Molecular Association in Biology "
Pullman (B.) édit.
1 vol., 571 p. ; Academic Press, New-York, London, 1968 ; p. 5.-

133 - REITNIZER (F.)

Beitrage zur Kenntnis des Cholesterins.
Sitzber Akad. Wiss., Wein, Mth-Naturw.Kl., 1888 ; Abt I-97 ; p. 167-187.-

134 - RODBELL (M.) ET FREDERIKSON (D.S.)

Nature and Function of Chylomicron Proteins.
Fed. Proc. ; 1958 ; 17 ; 298.-

135 - RUZICKA (L.), FURTER (M.) ET THOMANN (G.)

Polyterpènes and Polyterpenoids.
- LXXXIII - Dehydrogenation of Cholesterol, Ergostérol and Cholic Acid with Selenium or Palladium.
Helv. Chim. Acta ; 1933 ; 16 ; 812-832.-

136 - SALEM (L.)

The Calculation of Dispersion Forces.
Mol. Phys. ; 1960 ; 3 ; 441-452.-

137 - SALEM (L.)

The Forces between polyatomic Molecules.
II - Short - Range repulsive Forces.
Proc. Roy. Soc. ; 1961 ; A-264 ; 379-391.-

138 - SALEM (L.)

Attractives Forces between Long saturated Chains at short Distances.
J. Chem. Phys. ; 1962 ; 37 ; 2100-2113.-

139 - SALEM (L.)

Le théorème électrostatique et les forces inter et intra-moléculaires.
Thèse Doct. Sci., Paris, 1963.-

140 - SALEM (L.)

Forces intermoléculaires à long rayon d'action.
in " Fondements théoriques des recherches sur les actions inter-moléculaires "
1 vol., 336 p. ; Editions du Centre national de la recherche scientifique, Paris, 1966 ; p. 67-68.-

141 - SCHRÖDINGER (E.)

Undulatory Theory of the Mechanics of Atomes and Molecules.
Phys. Rev. ; 1926 ; 28 ; 1049-1070.-

142 - SCHRÖDINGER (E.)

The new Physics.
Elektrish. Nacht. Techn., 1928, 5, 485-487.-

143 - SCHRÖDINGER (E.)

The Expression of quantum Laws by continuous Fonctions.
Naturwissenschaften ; 1929 ; 17 ; 486-489.-

144 - SCHULMAN (J.H.), PETHICA (B.A.); FEW (A.V.) ET SALTON (M.R.J.)

PHYSICAL CHEMISTRY OF HEMOLYSIS AND BACTERIOLYSIS BY SURFACE ACTIVE AGENTS AND ANTIBIOTICS.
PROG. IN BIOPHYS. AND BIOPHYS. CHEM. ; 1955 ; 5 ; 41-71.-

145 - SCHWARZENBACH (G.)

THE EFFECT OF AN IONIC CHARGE UPON THE ACIDITY OF AN ACID.
Z. PHYSIK. CHEM. ; 1936 ; A-176 ; 133-153.-

146 - SETLOW (R.B.) ET POLLARD (E.C.)

MOLECULAR BIOPHYSICS.
1 VOL., 545 P. ; PERGAMON PRESS ÉDIT., NEW-YORK, LONDON, 1962 ; P. 157-188.-

147 - SHEARER (H.M.M.) ET VAND (V.)

THE CRYSTAL STRUCTURE OF THE MONOCLINIC FORM OF HEXATRIACONTANE.
ACTA. CRYST. ; 1956 ; 9 ; 379-384.-

148 - SINANOĞLU (O.), ABDULNUR (S.) ET KESTNER (N.R.)

SOLVENT EFFECTS ON VAN DER WAALS DISPERSION ATTRACTIONS, PARTICULARLY IN D.N.A.
IN " ELECTRONIC ASPECT OF BIOCHEMISTRY"
PULLMAN (B.) ÉDIT.
1 VOL., 582 P. ; ACADEMIC PRESS, NEW-YORK, LONDON, 1964 ; P. 301-311.-

149 - SIRKIN (Y.K.) ET DYATKINA (M.E.)

THE STRUCTURE OF MOLECULES AND THE CHEMICAL BOND.
1 VOL., 600 P. ; BUTTERWORTHS SCI. PUBS., LONDRES, 1949.-

150 - SLATER (J.C.)

DIRECTED VALENCE IN POLYATOMIC MOLECULES.
PHYS. REV. ; 1931 ; 37 ; 481-489.-

151 - SLATER (J.C.)

MOLECULAR ENERGY LEVELS AND VALENCE BONDS.
PHYS. REV. ; 1931 ; 38 ; 1109-1144.-

152 - SLATER (J.C.)

QUANTUM THEORY OF ATOMIC STRUCTURE.
VOL. I. , 502 P. ; MAC GRAW-HILL BOOK CO ; NEW-YORK, 1960.-

153 - SMITH (A.E.)

The Crystal Structure of the normal Paraffin Hydrocarbone.
J. Chem. Phys. ; 1953 ; 21 ; 2229-2231.-

154 - SMYTH (C.P.)

Dielectric Constant and molecular Structure.
1 vol., 224 p. ; Chemical Catalog - Co, New-York, 1931.-

155 - SOKOLOV (N.D.)

Hydrogen Bond and Proton Transfer Processes.
Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R. ; 1948 ; 60 ; 825-828.-

156 - SOULA (G.)

Contribution à l'étude des lipides globulaires de l'homme.
Thèse Doct. Pharm., Toulouse, 1962.-

157 - SUTTON (L.E.)

Dipôles moments.
in " Determination of organic Structures by physical Methods "
Braude (E.A.) et Nachod (F.C.) édits.
1 vol., 810 p. ; Academic Press Inc, New-York, 1955 ; p. 373-425.-

158 - TADOKORO (H.)

Structure of crystalline Polyethers.
Macromolecular Rev. , 1967 ; I ; 119-173.-

159 - TAYEAU (F.)

Recherches sur la nature, la stabilité et le rôle biologique des liaisons unissant les lipides aux protéides dans le sérum sanguin.
Thèse Doct. Sci., Bordeaux, 1939.-

160 - TAYEAU (F.)

Nouvelles recherches sur la nature des liaisons unissant les lipides et les protéides dans le sérum sanguin. Action des saponosides en présence d'éther sur le sérum sanguin.
Bull. Soc. Chim. biol. ; 1944 ; 26 ; 287-293.-

161 - TAYEAU (F.)

Protéides et lipides dans le sérum sanguin.
Thèse Doct. Med., Bordeaux, 1944.-

162 - TAYEAU (F.)

Sur la constitution et la stabilité des lipoprotéines.
III rd International Conference on biochemical Problems of Lipids. 26 th 28 th of July 1956.
" The Blood Lipids and the clearing Factor ".
Paleis der Academien, Brussel.

163 - THOMPSON (H.W.)

Structure of Ethylene.
Trans. Faraday Soc. ; 1939 ; 35 ; 697-701.-

164 - VAINSHTEIN (B.K.) et PINSKER (T.G.)

Determination of the Position of Hydrogen in the Crystal Lattice of Paraffin.
Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R. ; 1950 ; 72 ; 53-56.-

165 - VAN DEENEN (L.L.M.)

Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids.
Tome VIII, Part. I - Phospholipids and Biomembranes - Vol. 127 p. ; Pergamon Press Edit. New-York, London, 1965 ; p. 14.-

166 - VAN DEENEN (L.L.M.)

Loc. cit. in (165), p. 15.-

167 - VAN DEENEN (L.L.M.)

Loc. cit. in (165), p. 17.-

168 - VAN DEENEN (L.L.M.)

Loc. cit. in (165), p. 64-95.-

169 - VANDENHEUVEL (F.A.)

The Origin, Metabolism and Structure of normal, human Serum Lipoproteins.
Can. J. Biochem. Physiol. ; 1962 ; 40 ; 1299-1326.-

170 - VANDENHEUVEL (F.A.)

Study of biological Structure at the molecular Level with Stereomodel Projections.
I - The Lipids in the Myelin Sheath of Nerve.
J. Am. Oil Chimists. Soc. ; 1963 ; 40 ; 455-471.-

171 - VANDENHEUVEL (F.A.)

Lipid - Protein Interactions and Cohesional Forces in the Lipoproteins Systems of Membranes.
J. Am. Oil Chimists. Soc. ; 1966 ; 43, n° 5 ; 258-264.-

172 - VICKERY (B.C.) ET DENBIGH (K.G.)

POLARIZABILITIES OF BONDS.
II - BOND REFRACTION IN THE ALKANES
TRANS. FARADAY SOC., 1949 ; 45 ; 61-81.-

173 - VOLKENSTEIN (M.V.)

CONFIGURATIONAL STATISTICS OF POLYMERIC CHAINS.
1 VOL., 562 P. ; JOHN WILEY ET SONS ÉDIT., NEW-YORK, LONDON, 1962.-

174 - WAUGH (D.F.)

MOLECULAR INTERACTIONS AND STRUCTURE FORMATION IN BIOLOGICAL SYSTEMS.
ANN. SYMP. SOC. GEN. PHYSIOL. ; 1959 ; 6 ; 3-17.-

175 - WHELAND (G.W.) ET PAULING (L.)

A QUANTUM MECHANICAL DISCUSSION OF ORIENTATION OF SUBSTITUENTS IN AROMATIC MOLECULES.
J. AMER. CHEM. SOC. ; 1935 ; 57 ; 2086-2095.-

176 - WHEREAT (A.F.) ET STAPLE (E.)

THE PREPARATION OF SERUM LIPOPROTEINS LABELED WITH RADIOACTIVE CHOLESTEROL.
ARCH. BIOCHEM. BIOPHYS. ; 1960 ; 90 ; 224-228.-

177 - WILSON (E. BRIGHT JR.)

FOUR DIMENSIONAL ELECTRON DENSITY FUNCTION.
J. CHEM. PHYS. ; 1962 ; 36 ; 2232-2233.-

178 - WINDAUS (A.)

DIE KONSTITUTION DES CHOLESTERINS.
NACHR. KLY. GES. WISS. GÖTTINGEN, MATH-PHYSIK. KL. ; 1919 ; 237-254.-

179 - WINDAUS (A.) ET RESAU (C.)

CITÉS PAR COOK (R.P.)
IN " CHOLESTÉROL " - CHEMISTRY, BIOCHEMISTRY AND PATHOLOGY.
1 VOL., 543 P. ; ACADEMIC PRESS, NEW-YORK, 1958 ; P. 74-75.-

180 - WISLICENUS (J.) ET MOLDENHAUER (W.)

ÜBER DAS CHOLESTERINDIBROMUR.
ANN. CHIM. ; 1868 ; 146 ; 175-180.-

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

Introduction 4

Recherches sur les possibilités d'association de la molécule de cholestérol 9

PREMIERE PARTIE - Apports de la structure moléculaire du cholestérol à la définition des sites actifs 13

CHAPITRE I - Description de la molécule de cholestérol 15

A) Caractérisation 15
B) Formule développée 15
C) Configuration stérique 18
1) Etude du noyau du cholestérol 18
2) La molécule de Vandenheuvel 22
D) Conclusion du Chapitre I 30

CHAPITRE II - Définition des sites actifs du cholestérol 33

A) Définition préliminaire 33
B) Applications possibles de ces données générales au cholestérol 38
C) Données nécessaires à l'étude des interactions physiques du cholestérol 39
D) Conclusion du Chapitre II 42

DEUXIEME PARTIE - Les grandeurs électrostatiques du cholestérol 43

SECTION I - Détermination des grandeurs électrostatiques du cholestérol 45

CHAPITRE I - Expressions quantitatives des grandeurs électrostatiques du cholestérol 47

A) Expression générale d'une orbitale de liaison localisée 47
B) Orbitales hydrogenoïdes de liaison des atomes du cholestérol 48
1) Hydrogène 48
2) Carbone 50
3) Oxygène 57
4) Comparaison des atomes du cholestérol 59
C) Expressions analytiques des orbitales de liaison du cholestérol 60
D) Passage des orbitales de liaison aux charges effectives 63
E) Les approximations de Del Re 66
F) Conclusion du Chapitre I 72

CHAPITRE II - Diagrammes moléculaires des grandeurs électrostatiques 73

A) Les résultats 73

1) Etude de l'iso-octane 73

2) Etude du cholestérol 79

3) Etude du 7 déhydro-cholestérol 99

B) Discussion des résultats 109

C) Conclusion du Chapitre II 113

CHAPITRE III - Moments de liaison, dipole global du cholestérol 115

A) Les moments primaires de liaison du cholestérol 115

B) Le dipôle global du cholestérol 117

C) Conclusion du Chapitre III 125

SECTION II - Contribution électrostatique aux possibilités d'association du cholestérol 127

I - Rôle des charges nettes atomiques 127

II - Rôle du dipôle global 128

III - Rôle des moments primaires de liaison 129

A) Attraction dipôle permanent - charge nette 130

B) Attraction dipôle - dipôle 137

C) Interaction dipôle permanent - site polarisable en regard 139

IV - Liaison hydrogéne 140

V - Conclusion de la section II 145

TROISIEME PARTIE - Possibilités du cholestérol de mettre en jeu des forces de cohésion et de répulsion 147

SECTION I - Etude par la mécanique quantique des forces de cohésion et de répulsion 149

CHAPITRE I - Attractions de London - Van Der Waals entre liaisons localisées 151

A) Dipôle instantané de liaison. Potentiel de perturbation et fonction d'onde du système constitué par deux liaisons localisées en regard 152

B) Recherche par la méthode variationnelle de l'énergie globale du système constitué par deux liaisons localisées en regard 155

C) Expression calculable de l'énergie attractive 160

D) Etude des interactions de London entre liaisons apolaires $C_{sp^3}-C_{sp^3}$, $C_{sp^3}-H$, $C_{sp^2}=C_{sp^2}$ 163

E) Energie attractive entre liaisons σ apolaires en fonction de leurs polarisabilités moyennes 190

F) Discussion des résultats 196

G) Propriétés caractéristiques des forces de London 201

H) Conclusion du Chapitre I 203

CHAPITRE II - Etude des forces répulsives à très courte distance entre sites localisés en regard 205

A) Mécanismes de répulsion 205

B) Etude des forces répulsives entre sites localisés qui se chevauchent 209

C) Energie répulsives entre sites localisés en regard qui s'approchent étroitement ou se chevauchent 210

D) Conclusion du Chapitre II 212

SECTION II - Importance biochimique des forces de cohésion et de répulsion misesen jeu par le cholestérol 213

I - Effets attractifs de la molécule de cholestérol 213

A) Effets attractifs du noyau cyclopentanophénanthrénique 213

B) Effets attractifs de la chaîne latérale iso-octanoïde 230

C) Conclusions relatives aux effets attractifs du cholestérol 230

II - Effets répulsifs de la molécule de cholestérol 231

III - Conclusion de la Section II 232

QUATRIEME PARTIE - Essai de synthèse
Perspectives biochimiques introduites par les apports de la mécanique quantique 235

I - Rapports entre interactions électrostatiques et interactions de London 235

A) Exemples biochimiques d'association du cholestérol 236

1) Association du cholestérol avec des chaînes paraffiniques à extrémités polaires 236

2) Association du cholestérol avec les phospholipides 237

3) Association du cholestérol aux protéïnes 240

B) Conclusion sur les propriétés complexantes de la molécule de cholestérol 243

II - Perspectives biochimiques 244

III - Conclusion de la quatrième partie 245

Conclusions générales 247

Appendice 253

Bibliographie 255

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.